

**Zytostatica und Immunsuppressiva
in der Behandlung der Psoriasis**

Dang Ngoc-Luu

1977

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Zytostatica und Immunsuppressiva
in der Behandlung der Psoriasis.



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München.

vorgelegt von

Dang Ngoc-Luu

aus

Hanoi

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.5.1977



Für die Überlassung des Themas, die fachliche Hilfe,
die großzügige Unterstützung und die jederzeit freund-
liche Beratung, die meine Arbeit überhaupt erst ermö-
glichten, danke ich Herrn Prof. Dr. med. O. Braun-Falco.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Teil: Anatomie

I.	Einleitung	3
II.	Einleitung	4
III.	Einleitung	5
IV.	Einleitung	6
V.	Einleitung	7
VI.	Einleitung	8
VII.	Einleitung	9
VIII.	Einleitung	10
IX.	Einleitung	11
X.	Einleitung	12
XI.	Einleitung	13
XII.	Einleitung	14
XIII.	Einleitung	15
XIV.	Einleitung	16
XV.	Einleitung	17
XVI.	Einleitung	18
XVII.	Einleitung	19
XVIII.	Einleitung	20
XIX.	Einleitung	21
XX.	Einleitung	22
XXI.	Einleitung	23
XXII.	Einleitung	24
XXIII.	Einleitung	25
XXIV.	Einleitung	26
XXV.	Einleitung	27
XXVI.	Einleitung	28
XXVII.	Einleitung	29
XXVIII.	Einleitung	30
XXIX.	Einleitung	31
XXX.	Einleitung	32
XXXI.	Einleitung	33
XXXII.	Einleitung	34
XXXIII.	Einleitung	35
XXXIV.	Einleitung	36
XXXV.	Einleitung	37
XXXVI.	Einleitung	38
XXXVII.	Einleitung	39
XXXVIII.	Einleitung	40
XXXIX.	Einleitung	41
XL.	Einleitung	42
XLI.	Einleitung	43
XLII.	Einleitung	44
XLIII.	Einleitung	45
XLIV.	Einleitung	46
XLV.	Einleitung	47
XLVI.	Einleitung	48
XLVII.	Einleitung	49
XLVIII.	Einleitung	50
XLIX.	Einleitung	51
L.	Einleitung	52
LI.	Einleitung	53
LII.	Einleitung	54
LIII.	Einleitung	55
LIV.	Einleitung	56
LV.	Einleitung	57
LVI.	Einleitung	58
LVII.	Einleitung	59
LVIII.	Einleitung	60
LIX.	Einleitung	61
LX.	Einleitung	62
LXI.	Einleitung	63
LXII.	Einleitung	64
LXIII.	Einleitung	65
LXIV.	Einleitung	66
LXV.	Einleitung	67
LXVI.	Einleitung	68
LXVII.	Einleitung	69
LXVIII.	Einleitung	70
LXIX.	Einleitung	71
LXX.	Einleitung	72
LXXI.	Einleitung	73
LXXII.	Einleitung	74
LXXIII.	Einleitung	75
LXXIV.	Einleitung	76
LXXV.	Einleitung	77
LXXVI.	Einleitung	78
LXXVII.	Einleitung	79
LXXVIII.	Einleitung	80
LXXIX.	Einleitung	81
LXXX.	Einleitung	82
LXXXI.	Einleitung	83
LXXXII.	Einleitung	84
LXXXIII.	Einleitung	85
LXXXIV.	Einleitung	86
LXXXV.	Einleitung	87
LXXXVI.	Einleitung	88
LXXXVII.	Einleitung	89
LXXXVIII.	Einleitung	90
LXXXIX.	Einleitung	91
LXXXX.	Einleitung	92
LXXXXI.	Einleitung	93
LXXXXII.	Einleitung	94
LXXXXIII.	Einleitung	95
LXXXXIV.	Einleitung	96
LXXXXV.	Einleitung	97
LXXXXVI.	Einleitung	98
LXXXXVII.	Einleitung	99
LXXXXVIII.	Einleitung	100

MEINEN ELTERN GEWIDMET

II. Teil: Physiologie

I.	Einleitung	75
II.	Einleitung	76
III.	Einleitung	77
IV.	Einleitung	78
V.	Einleitung	79
VI.	Einleitung	80
VII.	Einleitung	81
VIII.	Einleitung	82
IX.	Einleitung	83
X.	Einleitung	84
XI.	Einleitung	85
XII.	Einleitung	86
XIII.	Einleitung	87
XIV.	Einleitung	88
XV.	Einleitung	89
XVI.	Einleitung	90
XVII.	Einleitung	91
XVIII.	Einleitung	92
XIX.	Einleitung	93
XX.	Einleitung	94
XXI.	Einleitung	95
XXII.	Einleitung	96
XXIII.	Einleitung	97
XXIV.	Einleitung	98
XXV.	Einleitung	99
XXVI.	Einleitung	100
XXVII.	Einleitung	101
XXVIII.	Einleitung	102
XXIX.	Einleitung	103
XXX.	Einleitung	104
XXXI.	Einleitung	105
XXXII.	Einleitung	106
XXXIII.	Einleitung	107
XXXIV.	Einleitung	108
XXXV.	Einleitung	109
XXXVI.	Einleitung	110
XXXVII.	Einleitung	111
XXXVIII.	Einleitung	112
XXXIX.	Einleitung	113
L.	Einleitung	114
LI.	Einleitung	115
LII.	Einleitung	116
LIII.	Einleitung	117
LIV.	Einleitung	118
LV.	Einleitung	119
LVI.	Einleitung	120
LVII.	Einleitung	121
LVIII.	Einleitung	122
LIX.	Einleitung	123
LX.	Einleitung	124
LXI.	Einleitung	125
LXII.	Einleitung	126
LXIII.	Einleitung	127
LXIV.	Einleitung	128
LXV.	Einleitung	129
LXVI.	Einleitung	130
LXVII.	Einleitung	131
LXVIII.	Einleitung	132
LXIX.	Einleitung	133
LXX.	Einleitung	134
LXXI.	Einleitung	135
LXXII.	Einleitung	136
LXXIII.	Einleitung	137
LXXIV.	Einleitung	138
LXXV.	Einleitung	139
LXXVI.	Einleitung	140
LXXVII.	Einleitung	141
LXXVIII.	Einleitung	142
LXXIX.	Einleitung	143
LXXX.	Einleitung	144
LXXXI.	Einleitung	145
LXXXII.	Einleitung	146
LXXXIII.	Einleitung	147
LXXXIV.	Einleitung	148
LXXXV.	Einleitung	149
LXXXVI.	Einleitung	150
LXXXVII.	Einleitung	151
LXXXVIII.	Einleitung	152
LXXXIX.	Einleitung	153
LXXXX.	Einleitung	154
LXXXXI.	Einleitung	155
LXXXXII.	Einleitung	156
LXXXXIII.	Einleitung	157
LXXXXIV.	Einleitung	158
LXXXXV.	Einleitung	159
LXXXXVI.	Einleitung	160
LXXXXVII.	Einleitung	161
LXXXXVIII.	Einleitung	162
LXXXXIX.	Einleitung	163
LXXXXX.	Einleitung	164
LXXXXXI.	Einleitung	165
LXXXXXII.	Einleitung	166
LXXXXXIII.	Einleitung	167
LXXXXXIV.	Einleitung	168
LXXXXXV.	Einleitung	169
LXXXXXVI.	Einleitung	170
LXXXXXVII.	Einleitung	171
LXXXXXVIII.	Einleitung	172
LXXXXXIX.	Einleitung	173
LXXXXXX.	Einleitung	174
LXXXXXXI.	Einleitung	175
LXXXXXXII.	Einleitung	176
LXXXXXXIII.	Einleitung	177
LXXXXXXIV.	Einleitung	178
LXXXXXXV.	Einleitung	179
LXXXXXXVI.	Einleitung	180
LXXXXXXVII.	Einleitung	181
LXXXXXXVIII.	Einleitung	182
LXXXXXXIX.	Einleitung	183
LXXXXXXX.	Einleitung	184
LXXXXXXXI.	Einleitung	185
LXXXXXXXII.	Einleitung	186
LXXXXXXXIII.	Einleitung	187
LXXXXXXXIV.	Einleitung	188
LXXXXXXXV.	Einleitung	189
LXXXXXXXVI.	Einleitung	190
LXXXXXXXVII.	Einleitung	191
LXXXXXXXVIII.	Einleitung	192
LXXXXXXXIX.	Einleitung	193
LXXXXXXXX.	Einleitung	194
LXXXXXXXXI.	Einleitung	195
LXXXXXXXII.	Einleitung	196
LXXXXXXXIII.	Einleitung	197
LXXXXXXXIV.	Einleitung	198
LXXXXXXXV.	Einleitung	199
LXXXXXXXVI.	Einleitung	200

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Teil: Methotrexat

I.	Einleitung	1
II.	Biochemische Wirkungen von Methotrexat	4
III.	Pharmakologie	9
IV.	Wirkung bei Psoriasis	13
V.	Wirkungsweise von Methotrexat auf Psoriasis	21
VI.	Lokale Anwendung von Methotrexat	26
VII.	Methotrexatanwendung bei anderen Erkrankungen der Haut	30
VIII.	Dosierung	31
IX.	Applikationsweise	38
X.	Kombination mit anderen Medikamenten	39
XI.	Nebenwirkungen	41
XII.	Voraussetzungen für eine Methotrexat-Behandlung ..	61
XIII.	Kontrollen während der Therapie	61
XIV.	Indikationen	62
XV.	Kontraindikationen	63
XVI.	Allgemeine Beurteilung der Methotrexat-Therapie bei Psoriasis	65
XVII.	Zusammenfassung vom 1. Teil (Methotrexat)	66

II. Teil: Hydroxyharnstoff

I.	Einleitung	75
II.	Wirkungsweise	75
III.	Pharmakologie	77
IV.	Wirkung auf Psoriasis	78
V.	Lokale Anwendung von Hydroxyharnstoff	81
VI.	Nebenwirkungen	82
VII.	Kontrolle während der Therapie	83
VIII.	Indikationen	83
IX.	Kontraindikationen	83
X.	Allgemeine Beurteilung	84

III. Teil: 2',3',5'-Triacetyl-6-Azauridin

I.	Wirkungsweise	85
II.	Pharmakologie	86
III.	Wirkung auf Psoriasis	87
IV.	Nebenwirkungen	92
V.	Indikationen	92
VI.	Kontraindikationen	92
VII.	Allgemeine Beurteilung	93

Zusammenfassung des II. und III. Teils

(Hydroxyharnstoff und 2',3',5'-Triacetyl-6-Azauridin).	94
--	----

IV. Teil: Azathioprin

I.	Einleitung	99
II.	Pharmakologie	100
III.	Wirkung auf Psoriasis	100
IV.	Nebenwirkungen	105
V.	Kontrolle während der Therapie	105
VI.	Indikationen	106
VII.	Kontraindikationen	107
VIII.	Allgemeine Beurteilung	107
IX.	Zusammenfassung vom IV. Teil	108

Gesamte Zusammenfassung

I.	Methotrexat	111
II.	Hydroxyharnstoff	113
III.	2',3',5'-Triacetyl-6-Azauridin	114
IV.	Azathioprin	115
V.	Allgemeine Beurteilung	116
Literaturverzeichnis		117

I. TEIL: METHOTREXAT

I. EINLEITUNG.

Zum Verständnis der Wirkung der Folsäureantimetaboliten muß man die Funktion der Folsäure kennen. Es handelt sich um ein Vitamin der B-Gruppe, das besonders in grünen Blättern vorkommt. Es ist aus einem Pteridinring, der p-Aminobenzoesäure und der Glutaminsäure zusammengesetzt. Die eigentliche biologisch aktive Form ist die Tetrahydrofolsäure (FH_4).

Nichol und Welch (161) demonstrierten mit Aminopterin, daß der biochemische Effekt von Folsäureantagonisten, die man Ratten injizierte, oder in vitro zu Leberpräparaten addierte, in der Hemmung der Hydratation von Folsäure zu Tetrahydrofolsäure besteht. Nach dieser Entdeckung wurde das Enzym des Systems identifiziert, nämlich die Folsäurereduktase (92, 166, 170, 270). Dieses Enzym steuert die in zwei Stufen verlaufende Hydratation von Folsäure zu Dihydro- und Tetrahydrofolsäure.

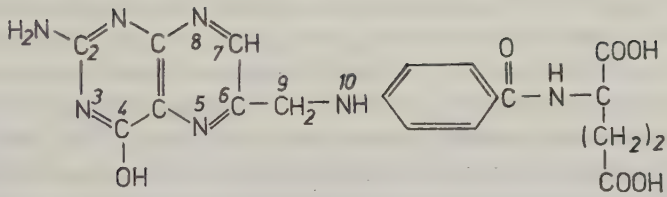
Man hat kurze Zeit angenommen, daß die Formyltetrahydrofolsäure das eigentliche Koenzym oder Kofaktor sei. Später sind noch andere Verbindungen bekannt geworden, die ebenfalls Koenzymcharakter haben, wobei allerdings die einzelnen in der Tabelle I genannten Verbindungen ineinander übergehen können. Bei der gegenseitigen Umwandlung der Kofaktoren bzw. bei der Reduzierung der Folsäure ist FAD bzw. NADP beteiligt. Die in der Tabelle I genannten Verbindungen können ganz allgemein als Kofaktoren von Transferasen bezeichnet werden. Das sind gruppenübertragende Enzyme, die in unserem Falle "Einkohlenstoffreste" (CH_3 , CHO , CH_2OH) übertragen.

In der Tabelle I sind die wichtigsten Koenzyme der Tetrahydrofolsäure (FH_4) mit ihren Funktionen zusammengestellt. Von besonderer Bedeutung ist die Synthese des Purinskelettes und der Pyrimidinbase Thymin, die als Bausteine für die Nucleotide DNS oder RNS nötig sind. Beim Aufbau des Puringerüsts ist die FH_4 bei zwei Reaktionen beteiligt, es entsteht aber ebenso wie bei der Thyminsynthese nicht die freie Base, sondern das entsprechende Nucleotid (Inosinsäure, Desoxythymidinnucleotid). Bei der Bildung des Thymidinnucleotids

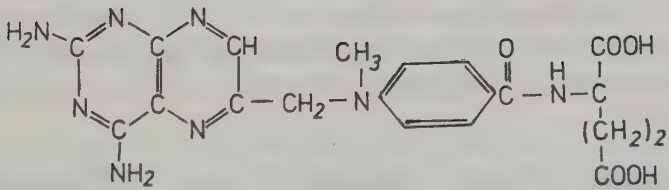
wird eine CH_3 -Gruppe auf das Uridinmonophosphat übertragen. Die Methylgruppe wird aber nicht, wie zu erwarten, von der Methyltetrahydrofolsäure geliefert, sondern von der N^{5-10} Methylentetrahydrofolsäure (Hydroxymethylierungs-Koenzym). Die Reduktion der Hydroxymethylgruppe erfolgt durch FH_4 , wobei Dihydrofolsäure entsteht, die durch die Folsäurereduktase in Gegenwart von NADPH wieder zur biologisch aktiven Form reduziert wird. Ähnlich gehen auch verschiedene andere Reaktionen vonstatten, d.h. die am FH_4 -Molekül sitzenden C_1 -Verbindungen (s. Tab. I) werden nicht einfach übertragen, sondern auch abgeändert. So kann z.B. Formaldehyd, auf FH_4 übertragen, eine Methylgruppe liefern für die Synthese des Methionins aus Homozystin. Bei der Reduktion der Hydroxymethylgruppe ist Cyanokobalamin (Vitamin B_{12}) beteiligt. Die Methylgruppe kann auch aus dem Kohlenstoffatom des Serins stammen (218).

Tabelle I (218). Verschiedene Pteridinderivate und ihre Funktion im Stoffwechsel. Die unter 3 bis 5 gezeigten Verbindungen können ineinander übergehen, wobei NADPH bzw. FAD beteiligt sind.

Nr.	Bezeichnung	Funktion im Stoffwechsel
1	Tetrahydrofolsäure	Wasserstoffdonator für die Reduktion der Hydroxymethylgruppe zur Methylgruppe für Synthese der Thymidylsäure.
2	Tetrahydrobiopterin	Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin.
3	N^5 -bzw. N^{10} -Formyltetrahydrofolsäure	Bildung der Formiminoglutaminsäure aus Histidin, 4-Aminoimidazolcarbinsäureamid-Ribotid-Formylase (Purinsynthese).
4	N^{5-10} Methenyltetrahydrofolsäure	Glyzinamid-Ribotid-Formylase (Purinsynthese).
5	N^{5-10} Methylentetrahydrofolsäure	Serinaldolase, Umwandlung von Glyzin in Serin, Hydroxymethylierung.
6	N^5 -Methyltetrahydrofolsäure	Synthese von Methionin aus Homozystin, Bildung von Cholin, Betain, Kreatinin u.a.



Folsäure



Methotrexat

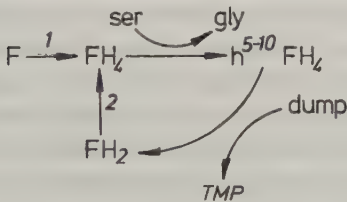
II. BIOCHEMISCHE WIRKUNGEN VON METHOTREXAT.

Im Vergleich zu Folsäure ist beim Methotrexat in Stellung 4 die OH-Gruppe durch eine NH₂-Gruppe ersetzt und in Stellung 10 die Aminogruppe der p-Aminobenzoesäure mit einer Methylgruppe substituiert. Infolge der strukturellen Ähnlichkeit mit Folsäure wird Methotrexat an Folsäurereduktase gebunden und hemmt deshalb dieses Enzym (92, 166, 167, 169, 268, 269). Bei pH-6 ist diese Bindung so fest, daß Methotrexat als Titrationsagent fungieren kann (249). Wie eine grobe Schätzung zeigte, ist die Dissoziationskonstante des Komplexes Enzym-Methotrexat weniger als $3 \cdot 10^{-11} \text{M}$, was demonstriert, daß die Affinität des Enzyms zu Methotrexat bei pH-6 100 000 mal und bei pH-7 20 000 mal größer ist als zu Folsäure (249). Diese Art von Hemmung, die man als "stochiometrisch" bezeichnete (247), ist dadurch charakterisiert, daß die effektive Dissoziationskonstante des Komplexes Enzym-Inhibitor im Vergleich zur Enzymkonzentration sehr gering ist, so daß bei Inhibitorkonzentrationen, die nicht in der Lage sind, das Enzym ganz zu unterdrücken, der Inhibitor fast vollständig an das Enzym gebunden wird (249). Werkheiser (249) war also der Meinung, daß Methotrexat die Folsäurereduktase stochiometrisch, irreversibel hemmt. Diese Annahme wurde von den Arbeiten von Zakrzewski/Nichol (270) und Peters/Greenberg (170) bekräftigt, obwohl Bertino (18) diese Irreversibilität nicht beweisen konnte und annahm, daß die Hemmung reversibel ist. Auch Fischer (75) glaubte, daß Methotrexat von Enzym befreit werden kann.

Es ist bekannt, daß Methotrexat in der Leber und in den Nieren von Mäusen (36, 78) und Menschen (36) mehrere Monate lang persistiert. Dies wurde in diesen Organen (post mortem bekommen) 116 Tage nach Verabreichung nachgewiesen (43). Werkheiser (248) demonstrierte, daß etwa die Hälfte des Medikaments, das in der Leber von Mäusen 24 Stunden nach einer einzigen Injektion retiniert wurde, nur sehr langsam mit einer Halbwertszeit von über 90 Tage abgebaut wurde. Die stochiometrische Hemmung, die in vitro beobachtet wurde, existiert deshalb wahrscheinlich auch in vivo (249). Die Bindung der Folsäurereduktase verhindert die Bildung von FH₄. Für die Bildung der nachfolgenden Derivate (s. Tab. I), die als Koenzyme bei der Übertragung von Kohlenstofffragmenten fungieren, steht FH₄ deshalb

nicht zur Verfügung.

Eine Anzahl von Berichten hält in gewissen Geweben den Defekt in der Purinsynthese für die Effekte der Folsäureantagonisten verantwortlich (96, 201, 205, 209). Andere Forschungsergebnisse (219, 255) zeigten, daß die Verhinderung der Thymidylsäuresynthese die primäre Ursache für den Zelltod nach Methotrexat darstellt. Es wurde vermutet, daß ein thymidylsäureloser Zustand nach Methotrexat produziert wird (164). In dieser Hinsicht zeigten Wahla und Mitarb. (237), daß die Funktion des Enzyms nicht nur in der Umwandlung von Folsäure zu FH_4 besteht, sondern auch in der Reduktion von Dihydrofolsäure, welches von der Thymidylsäuresynthese stammt.



Reduktion von Folsäure (1) und von Dihydrofolsäure (2) durch Folsäurereduktase.
 ser: Serin. gly: Glyzin
 $h^{5-10}-FH_4$: N^{5-10} Methylen-tetrahydrofolsäure.

Die zyklische Natur der letztgenannten Reaktion könnte dazu führen, daß sie besonders empfindlich auf Störung durch Hemmung der Folsäurereduktase reagiert. Eine solche Störung würde dann zum Zelltod führen.

Es konnte gezeigt werden, daß die Thymidylsäuresynthese durch Methotrexat am stärksten gehemmt wird, weniger die Purinsynthese und nur in geringem Maß die Proteinsynthese (117, 216, 249). Diese Unterschiede im Effekt lassen vermuten, daß Methotrexat an einem späteren Punkt des biochemischen Weges der Folsäure angreifen kann. Borsa und Whitmore (25, 26) zeigten experimentell, daß Methotrexat die Thymidylsäuresynthese unmittelbar und unabhängig von seiner Wirkung über die Folsäurereduktase hemmen kann. Dies wäre ein anderer Weg, auf dem das Medikament die Synthese von Thymidylsäure und folglich die von DNS hemmen könnte.

Auch andere Wirkungen des Methotrexats können bedeutend sein: Vogel und Mitarb. (230) berichteten über die Hemmung von Glutamat-, Lac-

tat-, Malat- und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasen durch Methotrexat und Folsäure, aber nicht durch Formyltetrahydrofolsäure. In der Leber von Tauben wurden Interferenzen mit der Acetylation beobachtet und in Leukozyten, die in vitro mit Methotrexat inkubiert wurden, konnte eine erhöhte Alkalische-Phosphatase-Aktivität festgestellt werden (127 bzw. 253). Man vermutet auch eine direkte Interferenz mit dem mitotischen Prozeß selbst, unabhängig von der DNS-Synthese (89).

Versuche in vivo.

Bei Patienten, die vorher Folsäure bekamen, unterdrückt die Gabe von Methotrexat für längere Zeit die renale Exkretion von reduzierten Folsäuren (46, 55, 245). Nach Gabe von Methotrexat fällt der Serumspiegel an Folsäure sehr schnell und bleibt zwei bis drei Wochen lang bei kaum meßbaren Werten (110). Der größte Teil dieses gemessenen Serumspiegels an Folsäure ist wahrscheinlich 5-Methyl-FH₄ (111). FH₄ ist in der Lage, die Effekte von Methotrexat zu antagonisieren, wenn sie vor oder bald nach diesem verabreicht wird (33, 117). Diese Antagonisation kommt am ehesten durch ein Überspringen der Blockade zustande, die durch Methotrexat hervorgerufen wird (18).

Die Versuche in vivo bekräftigen also die Annahme, daß Folsäurereduktase durch Methotrexat gehemmt wird, und daß diese Hemmung schnell zustande kommt und für Wochen persistiert.

Arbeiten über die Resistenz gegenüber Methotrexat trugen dazu bei, daß wichtige Kenntnisse über den Aktionsmechanismus des Medikaments gewonnen wurden. Hakala und Mitarb. (100) züchteten zwei bestimmte Sarkoma 180 Zellkulturen, die 67- bzw. 174fach resistenter auf Methotrexat waren. Diese beiden Kulturen enthielten 65 bzw. 155 mal mehr Folsäurereduktase als normal resistente Kulturen, während Methotrexatmetabolismus und Enzymeigenschaft gleichblieben. Ein hoher Spiegel von Folsäurereduktase wurde auch bei vermehrter Resistenz gegen Methotrexat in L5178Y Leukämiezellkulturen (75), in L1210 Leukämie der Maus (149) und bei akuter Leukämie des Menschen (19) festgestellt. Diese Erkenntnisse liegen einerseits nahe, daß

Resistenz eine Folge des erhöhten Enzymspiegels ist, andererseits bekräftigen sie die Annahme, daß die Hemmung des Enzyms Folsäurereduktase die primäre Ursache für den therapeutischen Effekt von Methotrexat ist (249). Obwohl ein erhöhter Folsäurereduktasespiegel oftmals eine auf Methotrexat resistente Zellpopulation begleitet, scheinen die Enzyminduktion oder -adaptation sowohl in Zellkulturen (99) als auch bei menschlicher Leukämie (19) mit einer Rolle zu spielen. Daß der Folsäurereduktasespiegel nicht alleinverantwortlich für die Resistenz von Zellen gegen Methotrexat sein kann, zeigte eine Feststellung von Werkheiser (249), wonach der Spiegel von Folsäurereduktase in Tumoren, die empfindlich gegen Methotrexat waren, nicht unbedingt niedriger war, als der Spiegel der gegen Methotrexat refraktären Tumore. Werkheiser vermutete einen weiteren Grund für die Resistenz gegen Methotrexat in den unterschiedlichen Permeabilitäten des Medikaments zu verschiedenen Geweben. Dabei geht er auf die Arbeiten von Fischer (76) zurück, der eine Population von Leukämie L5178Y Zellen erzeugte, bei der die Resistenz nicht die Folge des erhöhten Folsäurereduktasespiegels war. Diese Zellpopulation hatte aber in vitro eine niedrigere Methotrexatmetabolismusrate als verwandte Populationen.

Werkheiser (249) nahm an, daß der biochemische Mechanismus von Methotrexat eine Hemmung der Folsäurereduktase ist, der chemotherapeutische Wert aber von den unterschiedlichen Permeabilitäten von Methotrexat in verschiedenen Zellen stammt.

Abhängigkeit der Wirkung vom pH-Wert und Salzkonzentration

Bertino (18) fand ein scharfes Hemmungsmaximum bei pH-5,9, wenn die durch eine fixe Menge von Methotrexat hervorgerufene Hemmung der Folsäurereduktase als Funktion von pH gemessen wird. Er glaubte, daß nicht nur der Grad der Hemmung, sondern auch die Festigkeit der Bindung zwischen Folsäurereduktase und Methotrexat von pH-Wert und Salzkonzentration abhängig ist.

Ackerman und Potter (1) zeigten, daß diese Bindung bei pH-5,9 fester als bei pH-7,6 ist. Werkheiser (249) demonstrierte, daß die Affinität der Folsäurereduktase bei pH-6 zu Methotrexat 100 000

größer ist als zu Folsäure, während sie im selben Vergleich bei pH=7,5 nur 20 000 mal größer ist.

III. PHARMAKOLOGIE.

A. Resorption

Methotrexat wird schnell aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Bei nüchternen Patienten geht die Resorption sogar noch schneller von-statten (81, 82). Serumspiegel lassen sich bereits eine halbe Stun-de nach der Einnahme nachweisen, wobei die maximale Konzentration nach ein bis zwei Stunden erreicht wird (178). Die Absorption ist jedoch unvollständig und variabel. Nur 30 % bis 60 % der gewöhnli-chen therapeutischen Dosen werden absorbiert (15).

Das Ansprechen der Patienten auf Methotrexat kann aber unterschied-lich sein. Einige Patienten zeigten eine langsame orale Resorp-tion, während andere Methotrexat anfänglich schnell resorbierten, und in der weiteren Behandlung langsame intestinale Resorption er-folgte (178).

B. Plasma-Halbwertszeit. Blutspiegel.

Die Plasma-Halbwertszeit beträgt nach oraler Gabe zwei bis drei Stunden (178), nach intravenöser Gabe weniger als eine Stunde (82). In kleinen Dosen (10mg oder weniger) appliziert, oral oder parente-ral, ist der Blutspiegel nach 6 - 7 Stunden unbedeutend (81). In großen intravenösen Dosen (2mg/kg Körpergewicht) verabreicht ließen sich jedoch über 24 Stunden signifikante Blutspiegel nachweisen (18). Im allgemeinen war das Medikament 24 Stunden nach der Injek-tion im Serum nur noch in Spuren nachweisbar. Der stärkste Abfall wurde in den ersten beiden auf die Injektion folgenden Stunden be-obachtet (254).

Die Höhe des Methotrexatspiegels wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst (254):

- von der verabreichten Dosis.
- von der in den Leukozyten aufgenommenen Methotrexatmenge (vor allem bei Leukämie).
- von einer starken Bindung in den verschiedenen Organen (die Kon-zentration im Serum wird vermindert).

- von der Nierenfunktion.

C. Bindung an Plasmaproteine.

Nach Freeman (81) werden 37 - 47 % des Medikaments an Proteine gebunden. Rees (180) glaubte, daß Methotrexat zu 60 % an Serumalbumin in therapeutischen Plasmaspiegeln gebunden wird. Aus seiner Albuminbindung wird es durch verschiedene Medikamente verdrängt. Benemid erhöht den Spiegel an freiem Methotrexat um 30 %, Kynex um 17 %, PAS um 14 % und Diuril um 19 %. Dadurch werden sowohl Wirkung als auch Nebenwirkung erhöht. Gleichzeitig greifen Salizylate noch in den renalen Ausscheidungsmechanismus des Methotrexats ein (180).

D. Verteilung im Körper.

Im Körper diffundiert Methotrexat hauptsächlich in die extrazelluläre Flüssigkeit. Geringe Mengen, nämlich 3 % der Plasmakonzentration, gelangen in den Liquor (15).

E. Ausscheidung.

85 % des verabreichten Methotrexats werden durch die Nieren und 15 % über die Galle mit dem Stuhl ausgeschieden (223). Es ist zu beachten, daß Dichlormethotrexat in dieser Hinsicht wesentlich von Methotrexat differiert, da die Hälfte einer oralen oder intravenösen Dosis des Medikaments über die Galle mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Dieses Medikament könnte daher eine Alternative zu Methotrexat bei Patienten mit ungenügender renaler Funktion darstellen (61).

Große Mengen von Methotrexat werden relativ schnell durch die Nieren ausgeschieden. Burchenal und Mitarb. (29) konnten unter Verwendung eines mikrobiologischen Tests mit *S. faecialis* als Testorganismus eine Methotrexatausscheidung nachweisen, die am ersten Tag 40 - 57 % der applizierten Dosis betrug. Freeman (81) wies fluorimetrisch eine nahezu vollständige Ausscheidung des Medikaments schon am ersten Tag nach. Werkheiser und Holland (250) bestimmten durch Titration mit Folsäurereduktase eine Methotrexatausscheidung

von 65 % an den beiden auf die Injektion folgenden Tagen. Johns und Mitarb. (126) verwendeten radioaktiv markiertes Methotrexat und fanden eine biphasische Ausscheidung: Anfangs werden 40 % unverändert in den ersten 48 Stunden im Urin ausgeschieden, dann sinkt die Ausscheidungsrate auf ungefähr 1 % pro Tag ab. Wilmanns und Martin (254) stellten eine Ausscheidung zwischen 50 % und 78 % am ersten Tag fest. Auch am zweiten Tag konnte noch eine beträchtliche Ausscheidung des Medikaments nachgewiesen werden (durchschnittlich 10 % der applizierten Dosis). An den beiden folgenden Tagen war Methotrexat nur noch in Spuren im Urin zu finden. Bei zwei Patienten wurde die Methotrexatausscheidung im Verlauf des ersten Tages untersucht. Der größte Teil wurde in den ersten beiden Stunden nach der Injektion ausgeschieden (ca. 53 % der Ausscheidung des ersten Tages). Nach 6 Stunden sind 65 - 85 % der am ersten Tag ausgeschiedenen Methotrexatmenge im Urin nachweisbar. Kleine Dosen von Methotrexat, die Hunden intravenös gespritzt worden waren (weniger als 15 mg/kg Körpergewicht), wurden an die Zellen gebunden und wurden in den nächsten Tagen nur sehr wenig im Urin ausgeschieden. Hierin liegt vermutlich die Ursache dafür, daß wiederholt verabreichte kleinere Dosen beim Menschen toxisch sind, während einmalige große Dosen toleriert werden (16).

Es scheint, daß nur eine bestimmte Menge des Medikaments innerhalb eines bestimmten Zeitraumes gebunden werden kann, und die Gabe von größeren Dosen nur deshalb effektiver ist, weil dadurch ein hoher Blutspiegel für einen längeren Zeitraum erreicht wird (18).

F. Kumulation.

Zu einer Kumulation der toxischen Nebenwirkungen kommt es bei Mäusen, Ratten, Hunden und auch beim Menschen (15, 43, 73), unabhängig von der Applikationsweise des Medikaments. Diese Kumulationen werden größer, wenn das Medikament in mehreren kleinen Dosen anstatt in einer Einzeldosis gegeben wird. Eine deutliche Unterdrückung der FH_4 -Ausscheidung im Urin tritt entweder bei einmaliger Gabe von 16 mg/kg Körpergewicht auf oder bei wiederholter Verabreichung über einen Zeitraum von 13 Tagen von 1,3 mg/kg Körpergewicht mit einer Gesamtdosis von 5 mg/Tag (43). Die Ursache hierfür liegt vermutlich darin, daß kleine Dosen an die Zellen gebunden werden und

in den nächsten Tagen nur sehr wenig im Urin ausgeschieden wird (s. Kapitel Ausscheidung).

Da die Ausscheidung hauptsächlich über die Nieren erfolgt, besteht bei Niereninsuffizienz Kumulationsgefahr.

G. Retention in den Organen.

Große Dosen von Methotrexat können nur in sehr kleinen Mengen im Gewebe gebunden werden. Das Medikament wird bevorzugt in der Leber, in den Nieren, in der Milz und im Knochenmark gelagert (36, 78, 79). Nach Stokstad und Mitarb. (217) läuft die Methotrexatbindung mit der Höhe der Folsäurereduktase in den betreffenden Organen parallel. Bei Nagetieren binden Leber und Nieren Methotrexat in der stärksten Konzentration (20, 79). Dies sind auch Organe mit den höchsten Konzentrationen an Folsäure-Koenzymen (217) und Folsäurereduktase (20).

Diese Retention persistiert bei Mäusen (36, 78) und Menschen (36) mehrere Monate lang. In der menschlichen Leber wurde Methotrexat 116 Tage nach Verabreichung nachgewiesen (43). Nach Werkheiser (247) entspricht die Halbwertszeit des retinierten Methotrexat der turn-over Zeit von Leberzellen und intestinaler Schleimhaut. Er zeigte, daß der Anteil des Medikaments, der 24 Stunden nach einer Injektion retiniert wird, nur sehr langsam verschwindet, und zwar mit einer Halbwertszeit von über 90 Tagen (248).

IV. WIRKUNG BEI PSORIASIS.

A. Allgemeines

Bei Anwendung von Methotrexat läßt sich zweifellos eine Veränderung des Erscheinungsbildes bei Psoriasis feststellen. Im allgemeinen werden etwa folgende Durchschnittsresultate angegeben:

Vollkommene Heilung: etwa 50 - 70 %.

Mehr als 50 %ige Besserung des Krankheitszustandes: 80 - 90 %.

Weniger als 50 %ige Besserung oder Therapieversager: unter 10 %.

Es wird vermutet, daß der initiale Folsäurespiegel im Serum eine Erklärung für dieses unterschiedliche Ansprechen auf Methotrexat geben könnte. Es wird außerdem angenommen, daß die Methotrexat-Clearence dabei eine Rolle spielt (80).

Die Zeichen des Ansprechens auf die Behandlung fanden sich frühestens am dritten Tag nach der Methotrexat-Gabe (21, 80, 139). Manchmal jedoch traten sie erst in der 6. bis 8. Woche auf. Bei 50 mg i.m. pro Woche ist die nötige Zeit zur 85 %igen Abheilung aller Psoriasisherde durchschnittlich 5 bis 7 Wochen (80).

Der Heilungsverlauf bei ein und demselben Patienten ist an den einzelnen befallenen Stellen unterschiedlich. Am schnellsten heilen Herde am oberen Teil des Rumpfes und der oberen Extremitäten (21, 80, 227). Die Herde an den Beinen sind resistenter (89) und am hartnäckigsten scheinen die Herde der Handflächen und der Fußhöhlen zu sein (80).

B. Wirkung auf schwere Formen der Psoriasis.

Die Psoriasis arthropathica spricht gut auf die Therapie mit Methotrexat an (6, 120, 139, 212, 213), und die subjektive Besserung von Gelenkbeschwerden bleibt auch lange nach Auftreten von Hautrezidiven bestehen (139). Jacqueti und Mitarb. (124) berichteten, daß Methotrexat einen schmerzstillenden Einfluß auf Gelenkpsoriasis hat. Hunter (120) sah in Methotrexat die Therapie der Wahl bei der

Psoriasis arthropathica und schlug vor, die Therapie so frühzeitig zu beginnen, daß keine Deformitäten auftreten, also gleichsam prophylaktisch. Sönninchen und Kluge (212) sahen für diese Form der Psoriasis einen besonders guten Weg in der anfänglichen Kombination von Glucocorticoide und Methotrexat, um dann im weiteren Verlauf ausschließlich mit Methotrexat weiterzubehandeln. Auf diese Weise glaubte er nach schnellem therapeutischem Effekt die Nebenwirkung der Glucocorticoide reduzieren und für die Weiterbehandlung die Vorteile von Methotrexat nutzen zu können.

Generalisierte Erythrodermie wird ebenfalls günstig beeinflusst (213). Diese Form wird als Indikation für eine Methotrexatbehandlung angesehen. Sie ist im allgemeinen resistenter als Psoriasis vulgaris und heilt wie diese zuerst an den oberen Extremitäten und am Rumpf, zuletzt an den unteren Extremitäten (80).

Im Gegensatz zu Psoriasis vulgaris erfordert die Behandlung von Psoriasis pustularis im allgemeinen etwa die doppelte Dosis an Methotrexat in verdoppelter Behandlungszeit (80). Frank und Mitarb. (80) berichteten von zwei Fällen von akuter Psoriasis guttata und akuter Psoriasis als Folge eines Köbner-Phänomens nach einem schweren Sonnenbrand, die mit der Therapie nach drei bzw. vier Wochen unter Kontrolle gebracht werden konnten. Luger (139) berichtete, daß ekzematisierte Psoriasisplaques erst nach längerer Behandlungsdauer ansprachen. Bestehende Ekzeme blieben unbeeinflusst.

Es konnte gezeigt werden, daß Methotrexat das Wachstum der Nägel hemmt (62). Diese Hemmung könnte an Wirkungen auf die Matrix liegen, die ähnlich den Effekten auf die Epidermis sind (62). Nach den Beobachtungen von Frank und Mitarb. (80) normalisiert sich das Wachstum der Nägel bei Psoriasis erst nach zwei- oder dreimonatiger Resistenz auf die Therapie. Luger (139) berichtete dagegen, daß sich die Nagelpsoriasis entsprechend den Hautveränderungen besserten.

Im allgemeinen fand sich keine Form der Psoriasis, die ganz resistent gegenüber Methotrexat wäre. Es zeigte sich lediglich, daß schwere Formen von Psoriasis eine höhere Dosis von Methotrexat verlangen und langsamer auf die Therapie ansprechen. Die Therapiever-

sager sind auch meistens unter solch komplizierten Fällen zu finden (218). Gerade diese Fälle jedoch, die ein Risiko für die Gesundheit der Patienten darstellen, stellen Indikationen für eine Methotrexat-Therapie.

C. Rezidive.

Der gute Erfolg der Methotrexat-Therapie hielt nur in ganz vereinzelten Fällen nach Absetzen des Präparates für längere Zeit an. Rezidive treten meist zwischen der 2. und der 10. Woche nach der letzten Gabe auf (80, 139, 206, 218, 227). Jacqueti und Mitarb. (124) und Borrie und Mitarb. (24) stellten neue Schübe oder Verschlimmerungen nach anfänglicher Besserung sogar noch während der Behandlung fest. Die Rezidive erscheinen meist an den Stellen, die vorher befallen waren. Nur vereinzelt treten sie an noch unbefallenen Stellen auf (80).

Klinisch zeigen sie immer dieselben Merkmale. Innerhalb der Resterytheme oder der Restpigmentation kommt es zum Auftreten multipler stechnadelkopfgroßer schuppender Knötchen, welche bald linsengroß werden und das Bild der Psoriasis guttata bieten. Manchmal kommt es im weiteren Verlauf zum Konfluieren der peripher weiterwachsenden Knötchen und zum Auftreten von neuen Herden außerhalb der ursprünglichen Plaques (139).

Die Rezidive erreichen nur selten die Ausdehnung der vorhergegangenen Eruption (139). Sie sind fast nie als heftiger oder gar explosiv im Sinne eines Rebound-Phänomens zu bezeichnen (80). Sie verlaufen leichter (4), und manche vorher resistente Psoriasis wird einer konventionellen Therapie wieder zugänglich (206). Nur ganz selten wurde von Rebound-Phänomenen berichtet (58, 124). Daß Rezidive nicht durch Wegfall einer Hemmwirkung (z.B. durch Absetzen von Methotrexat) verursacht werden, glaubte Luger (139) daran zu sehen, daß im Rezidiv niemals eine gleichmäßige, flächenhafte Reinfiltration zu beobachten war. Auch konnte er keine Korrelation zwischen Gesamtdosis und rezidivfreiem Intervall finden. Es war lediglich ein Zusammenhang mit dem Dosisabbau bzw. der Behandlungspause bei intermittierender Therapie zu beobachten. Im allgemeinen kann man sagen, daß der therapeutische Effekt von Methotrexat nicht lan-

ge über die Anwendungszeit hinaus reicht. Der Erfolg kann nur durch eine kontinuierliche Therapie, wenn auch intermittierend mit Erhaltungsdosen, erzielt werden. Meistens sprechen die neuen Eruptionen auf Methotrexat ebenso an wie bei der ersten Behandlung (21).

D. Zeichen der klinischen Besserung.

Das erste Zeichen klinischer Besserung ist meistens eine Abnahme der Schuppung (21, 227, 89), die feinlamellös wird (139), und eine Verringerung der Dicke der Effloreszenzen, die verblassen (80, 89). Die Erythema hat die Tendenz, über Wochen zu persistieren (89). Van Scott und Reinertson (227) berichteten sogar, daß in der ersten Woche an den befallenen Stellen und besonders an deren Rändern die Haut mehr erythematös wird. Unter der abnehmenden Schuppung erscheint die Haut noch florider.

Die Rückbildung der Herde beginnt im Zentrum. Zuletzt verschwinden die Infiltrationen an den Rändern und übrig bleiben flache, pigmentierte oder blaßrote Flecken (139). Ein vollständiges Verschwinden und eine Normalisierung der Haut wird selten erreicht. Immer bleiben gewisse Resterscheinungen (124).

E. Histologische Zeichen der Besserung.

1. Hemmung mitotischer Aktivität.

Weinstein und Velasco (242) beobachteten in einer Zeit von 4 bis 18 Stunden nach Methotrexatverabreichung einen Rückgang der mitotischen Aktivität von 10 Mitosen pro Schnitt auf 0,4 Mitosen pro Schnitt.

Der Effekt der Mitosehemmung tritt nach Fry und Mc Minn (89) maximal 3 Stunden nach einer i.m. Injektion auf. 24 Stunden nach Gabe von Methotrexat fanden Biro und Mitarb. (21) einen Rückgang der Mitose, während Van Scott und Reinertson (227) nach dieser Zeit keine Zelle in der Mitose sahen. Nach 48 Stunden konnten Van Scott und Reinertson (227) einige Zellen in der Mitose beobachten. Fry und Mc Minn (89) beobachteten einen Wiederanstieg der Mitosen am dritten Tag. Außerdem erreichte der Mitoseindex innerhalb von sie-

ben Tagen nicht den Ausgangswert vor der Behandlung. Einige Patienten zeigten einen graduellen Abfall der Teilungsneigung vom ersten bis zum siebten Tag. Biro und Mitarb. (21) stellten dagegen eine Normalisierung der Mitosen nach 72 Stunden fest.

Die Tonofibrillenformation und die Bildung von Keratohyalinkörnchen gehen weiter (227). Da Tonofibrillen ihrer Natur nach aus Keratin sind (68, 182, 192, 226) und die Synthese von Keratin eine spezielle Funktion des Zytoplasmas der Epidermiszellen ist, läßt sich daraus schließen, daß die zytoplasmatischen Vorgänge unbeeinflußt bleiben (227). Eine solche Situation ist kompatibel mit dem Konzept über die zellulären Funktionen von Rusch (194), wonach alle zellulären Funktionen in zwei Hauptkategorien geteilt sind: eine Funktion der Reduplikation und alle übrigen Funktionen, die mit der Reduplikation nichts zu tun haben. Die vermehrte Produktion von Tonofibrillen könnte zustande kommen, weil erstens mehr Zeit zur Produktion von Tonofibrillen zur Verfügung steht, bevor die Zellen zur Oberfläche gelangen, und zweitens mehr Energie, die eigentlich zur Reduplikation benutzt worden wäre (227). Diese Hypothese ist auch kompatibel mit dem Konzept von Rusch, das besagt, daß die verschiedenen Zellfunktionen sich gegenüber einander kompetitiv verhalten, mit Rücksicht auf den gesamten Energiehaushalt der Zelle.

2. Wiedererscheinen vom Stratum granulosum.

48 Stunden nach Gabe von Methotrexat konnten keratohyaline Granula in den 6 - 7 Zellschichten der oberen Malpighi'schen Schicht identifiziert werden (227). Biro und Mitarb. (21) beobachteten in einem Fall, daß die Zellen des Stratum granulosum 72 Stunden nach einer Methotrexat-Injektion Granulation bekamen. Van Scott und Reinertson (227) fanden bereits am fünften Tag ein gut formiertes Stratum granulosum vor, das einen Durchmesser von 5 - 6 Zellen hatte. Direkt darüber konnte auch ein dünnes, normal erscheinendes Stratum corneum beobachtet werden, obwohl der größte Teil des Stratum corneum noch parakeratotisch war.

Fry und Mc Minn (89) und Biro und Mitarb. (21) sahen erst am 7. Tag das Wiedererscheinen des Stratum granulosum, das auch noch am 14. Tag bestehenblieb, obwohl die Mitoserate bereits gestiegen war.

Dem Wiedererscheinen des vorher nicht vorhandenen Stratum granulosum messen Fry und Mc Minn (91) sehr viel Bedeutung bei. Für sie ist das Wiedererscheinen des Stratum granulosum eines der frühesten Zeichen einer erfolgreichen Behandlung. Bei lokaler Anwendung von Methotrexat normalisierte sich das Stratum granulosum früher als die Mitoserate (91).

3. Auftreten pyknotischer Zellen.

Nach Methotrexatgabe entstehen pyknotische Epidermiszellen, und zwar beginnt ihr Auftreten ca. 4 Stunden nach der Verabreichung und ihre maximale Anzahl wird nach etwa 8 - 10 Stunden erreicht (242). Diese zahlreichen pyknotischen Zellen befinden sich in den zwei oder drei Zellschichten, welche an die Basalmembran grenzen (21). Sie haben ein helles, azidophiles Zytoplasma und einen kleinen, homogenen dunklen Kern mit massiertem Chromatin (21, 220). Einige Kerne sind fragmentiert. Die Kerne sind Feulgenpositiv. Biro und Mitarb. (21) fanden Formen, die eine transitorische Reihe bilden, d.h. zunehmend massiertes Chromatin bis zu den pyknotischen Formen. 72 Stunden nach Methotrexatverabreichung kann man keine pyknotische Zelle mehr sehen. Keine Zelle findet sich mehr in den oberflächlichen Schichten der Epidermis, obwohl sie 48 Stunden vorher noch zahlreich in den zwei oder drei untersten Schichten vorhanden waren (21).

Die Zellen mit "inclusion bodies", die von Trier (220) in den menschlichen Intestinalkrypten nach Methotrexat gefunden wurden, ähneln sehr diesen pyknotischen Zellen. Wenn diese beiden Zelltypen identisch wären, müßte man die pyknotischen Zellen 72 Stunden nach Methotrexat in den oberflächlichen Schichten der Epidermis antreffen, da die turn-over-Rate bei Psoriasis ungefähr 4 Tage beträgt (190, 224). Da aber keine derartigen Zellen beobachtet wurden, vermutete Biro (21), daß diese Zellen wirklich pyknotisch sind und in einem Zeitraum von 24 Stunden bis 72 Stunden nach Methotrexat lytiert wurden.

Er stellte auch fest, daß die Verteilung dieser Zellen innerhalb der Schichten der Epidermis ähnlich den mitotischen Bildern in der psoriastischen Haut vor Methotrexatapplikation war. Die Anzahl der

Zellen war gleich oder größer als die Zahl der Mitose vor der Applikation. Er schloß daraus, daß diese Zellen epidermaler Abstammung sind und gewisse Beziehung zum Mitoseprozeß haben (21). Frank und Mitarb. (80) glaubten, daß dies degenerierte Prophasezellen sind, die ihre DNS-Synthese nur unvollkommen vollzogen haben.

Weinstein und Velasco (242) konnten sogar zeigen, daß sich die pyknotischen Zellen zu der Zeit, als Methotrexat wirkte, in der S-Phase befanden. Sie stellten die Frage, ob diese Zellen Ausdruck des pharmakologischen Effekts seien, der zum Heilungsprozeß von Psoriasis führt, und ob eine pyknotische Zelle eine solche ist, in der die Umstände, die zur Mitosehemmung führen, so stark wirken, daß anstatt einer temporär gehemmten eine tote Zelle entsteht.

Fry und Mc Minn (89) waren der Meinung, daß die pyknotischen Zellen toxische Effekte des Medikaments zeigen. Auf jeden Fall konnte keine Beziehung zwischen den pyknotischen Zellen und der klinischen Besserung gefunden werden (21).

4. Änderung in der Morphologie der Epidermis.

Die Parakeratose nimmt ab (21) oder verschwindet, und geht in eine Hyperkeratose mit Kernlücken und später in eine feinlamellöse Form über (139).

24 Stunden nach Methotrexatapplikation ist die Epidermisdicke noch unverändert (21). Nach 72 Stunden beobachtet man eine leichte Abnahme der Epidermisdicke und des Verhältnisses Basalmembran/Oberflächenlänge (21). Nach einer Woche hat die Epidermis die Dicke der Schicht zu Behandlungsbeginn erreicht (21). Fry und Mc Minn (89) beobachteten die Reduktion der Epidermisdicke noch 14 Tage nach Beginn der Therapie bei Patienten, deren Krankheitszustand sich klinisch besserte (89).

Die Akanthose nimmt langsam ab (139). 24 Stunden nach Methotrexat ist sie noch unbeeinflusst (21). Bereits 7 Tage nach der Behandlung sahen Fry und Mc Minn (89) erneut eine bedeutende Akanthose, während Van Scott und Reinertson (227) zu diesem Zeitpunkt nur noch eine leichte Akanthose als einzige Abnormität gegenüber normaler

Haut beobachteten.

Die Gefäßerweiterungen im Papillarkörper persistierten (21, 89), ebenso das Ödem (139). Biro und Mitarb. (21) konnten in einem Fall sogar eine Zunahme der Kapillarerweiterung feststellen. Fry und Mc Minn (89) beobachteten in einigen Fällen eine Schrumpfung der dermalen Papillen. Im allgemeinen normalisiert sich nur das Bild der Epidermis, die coriale Entzündung ändert sich kaum (97).

F. Hemmung der Enzymaktivität des Kohlenhydratstoffwechsels.

Nach Methotrexatverabreichungen wurde bei Psoriatikern beobachtet, daß sich die Enzymaktivitäten des Kohlenhydratstoffwechsels sowohl in der veränderten als auch in der nicht veränderten Haut abschwächen. Im Bereich der von Psoriasis befallenen Haut stimmte die Minderung der Enzymaktivität gut mit der klinischen Besserung überein (103).

Ein Charakteristikum der psoriastischen Veränderung, nämlich die Erhöhung der Aktivität von Enzymen des Kohlenhydratstoffwechsels (102), verliert sich während der Anwendungszeit von Methotrexat. Methotrexat mindert die Enzymaktivität in einer für Psoriasis unspezifischen Weise (103). Auch die Glykogenmenge, die durch die PAS-Färbung nachweisbar ist, vermindert sich beträchtlich (229). Diesen Vorgang kann man jedoch auch bei der Verwendung anderer Mittel beobachten.

G. Hemmung der DNS-Synthese.

Weinstein und Mitarb. (241) haben die DNS-Synthese und deren Hemmung durch Methotrexat in normaler und in psoriatischer Haut autoradiographisch geprüft. Intradermal verabfolgtes Methotrexat hemmte für 12 bis 16 Stunden die DNS-Synthese sowohl in normaler als auch in psoriatischer Haut. Intramuskulär verabfolgt erreicht man bei Psoriasis eine vollständige, bei normaler Epidermis jedoch nur eine teilweise Hemmung.

V. WIRKUNGSWEISE VON METHOTREXAT AUF PSORIASIS.

Methotrexat wurde in der Behandlung von Psoriasis mit der Vorstellung angewandt, daß es durch DNS-Synthesehemmung die gesteigerte mitotische Aktivität der Epidermis unterdrückt und die psoriastische turn-over-Rate von drei Tagen auf die normale Rate von 27 Tagen reduziert (190). Aber obwohl es möglich ist zu demonstrieren, daß Methotrexat die DNS-Synthese hemmt, worauf ein Abfall in der mitotischen Aktivität erfolgt, ist es noch nicht bekannt, ob diese DNS-Synthesehemmung für den Abfall der Mitosen alleinverantwortlich ist und wie diese beiden temporären Effekte zur Heilungsbegünstigung der psoriastischen Herde führen.

A. Ist die DNS-Synthesehemmung allein für den Abfall der Mitosen verantwortlich?

Weinstein und Velasco (242) sahen sich in der Lage zu demonstrieren, daß der biochemische Vorgang der DNS-Synthesehemmung den biologischen Effekt der Mitosehemmung produziert, daß es also eine Interrelation zwischen den biochemischen und den biologischen Effekten von Methotrexat gibt. So korreliert die Dauer der Mitosehemmung gut mit der Dauer der DNS-Synthesehemmung und mit dem psoriastischen Zellzyklus (239). Methotrexat, das die DNS-Synthese hemmt, sobald es injiziert ist, wirkt nicht auf die Zellen, welche sich in der G_2 -Phase befinden, da diese ihre DNS-Synthese bereits beendet haben. Diese G_2 -Zellen gehen weiter in die mitotische Phase über, was auch die Mitosen erklärt, die bis zu 4 Stunden nach einer Methotrexat-Injektion stattfinden. Nach etwa 4 Stunden, die der Dauer der G_2 -Phase entsprechen, sind alle G_2 -Zellen verschwunden, und weil Methotrexat die Zellen gehindert hat, die S-Phase zu verlassen und in die G_2 -Phase überzugehen, ist keine Mitose mehr feststellbar. Nach etwa 14 Stunden, die der Dauer der DNS-Synthesehemmung durch Methotrexat entsprechen, gehen die ersten Zellen in die G_2 -Phase über. Diese Zellen bleiben ca. 4 Stunden in der G_2 -Phase, bevor sie die Mitose durchmachen. Zu diesem Zeitpunkt kann man wieder Mitosen sehen. Die Hemmung der mitotischen Aktivität für etwa 14 Stunden, etwa 4 Stunden nach Methotrexatgabe, die Weinstein und Velasco beobachtet haben, korreliert gut mit der Dauer der DNS-Synthesehemmung durch Methotrexat und demonstriert den

biologischen Effekt der biochemischen Reaktion.

Fry und Mc Minn (89) dagegen sahen bei den Patienten, die ein maximales Ansprechen nach 3 Stunden zeigten, sehr viele Zellen mit abnormen, pyknotischen Kernen und extrem wenig normale Mitosen. Der drastische Abfall der Mitosen innerhalb von 3 Stunden nach der Injektion ließe vermuten, daß der mitotische Prozeß selbst gestört wird, und daß die DNS-Synthesehemmung nicht der einzige Effekt ist, der zum Abfall der Mitosen führt. Sie schlossen daraus, daß eine direkte Heilwirkung unter der Beeinflussung mitotischer und prämitotischer Zellen vorliegt.

B. Führt die Mitosehemmung zur klinischen Besserung?

Van Scott und Reinertson (227) glaubten, daß Methotrexat bei Psoriasis durch die Hemmung der Mitose wirkt. Die Unterdrückung der zellulären Proliferation erlaubt die Zellreifung und führt zur Formation eines Stratum granulosum und einer Hornschicht. Fry und Mc Minn (89) und Biro und Mitarb. (21) fanden jedoch eine Woche nach systematischer Behandlung mit Methotrexat eine Verbesserung des Stratum granulosum, obwohl die Mitoserate noch unverändert war. Auch bei lokaler Anwendung von Methotrexat beobachteten Fry und Mc Minn (91), daß das Stratum granulosum vor jedem Abfall der Mitoseaktivität zu reformieren begann. Sie glaubten daher, daß Methotrexat die Zellreifung, die zur Reformation des Stratum granulosum führt, in anderer Weise als durch die Mitosehemmung beeinflusst. Methotrexat hätte also mehrere Wirkungen und die Mitosehemmung wäre dann nur eine davon (89).

Eine Korrelation zwischen der klinischen Besserung und dem Abfall in der mitotischen Aktivität scheint sicher vorhanden (21, 80, 89, 227) und steht offensichtlich sogar auf einer quantitativen Basis (89). Nach Frank und Mitarb. (80) könnte der mitotische Index einen groben Hinweis auf die Empfindlichkeit und die klinische Wirkung der Methotrexat-Therapie geben.

C. Ist allein die Methotrexatmenge, welche die Haut nach einer
Applikation erreicht, für die klinischen Effekte verantwortlich?

Aufgrund des fehlenden Erfolges bei lokaler Anwendung, obwohl Methotrexat von der Haut resorbiert wird, glaubten Van Scott und Reinertson (227), daß Methotrexat, um zu Wirkung zu kommen, der Initiative von einer entfernten Stelle aus bedarf. Bei lokaler Anwendung erreichten Connaisch und Juhlin (47) örtliche Konzentrationen von Methotrexat, die dreimal größer waren als die durch systematische Gabe erreichbaren. Die Konzentrationen hielten meist 72 Stunden lang an, das heißt also wesentlich länger als die, welche mit einer 12stündigen i.v. Infusion von 50 mg Methotrexat erreicht wurden. Mit dieser Anwendung hatte er jedoch nur bei einem von zehn Patienten Erfolg. Auch die Resultate nach hohen Konzentrationen von Methotrexat in Dimethylsulfoxiden unter Okklusiv-Technik, nämlich Blasenbildung, Ulzeration und Purpura waren qualitativ ganz verschieden von der undramatischen Heilung der psoriastischen Herde nach systematischer Gabe von Methotrexat. Diese Beobachtungen ließen daran denken, daß die sehr kleine Menge Methotrexat, welche die Haut bei systematischer Anwendung erreicht, nicht selbst für die klinischen Effekte verantwortlich ist.

Es ist aber auch möglich, daß Methotrexat auf eine Zelle verzögernd und/oder kumulativ wirkt, weil nur selten beobachtet worden ist, daß bedeutende klinische Besserungen eintraten, bevor zwei oder drei wöchentliche Dosen verabreicht worden waren (241).

D. Selektiver Effekt von Methotrexat auf psoriastische Haut.

Weinstein und Mitarb. (241) haben die DNS-Synthese und deren Hemmung durch Methotrexat in normaler und psoriastischer Haut autoradiographisch überprüft. Intradermal verabfolgtes Methotrexat hemmte für 12 - 16 Stunden die DNS-Synthese sowohl in normaler als auch in psoriastischer Haut. Intramuskulär verabfolgt kam es bei Psoriasis zu vollständiger Hemmung, bei normaler Epidermis jedoch nur teilweise. Dieser unterschiedliche Effekt wurde bestätigt durch die Anwendung intradermaler Dosen von Methotrexat in abnehmenden Mengen zu verschiedenen Zeitperioden. Immer konnte jedoch eine stärkere Hemmung psoriastischer Epidermis festgestellt werden.

Sie schlossen daraus, daß die psoriastischen Epidermiszellen individuell biochemisch empfindlicher als normale Epidermiszellen reagieren.

Diesen Umstand führten sie auf zwei Faktoren zurück (242):

Faktor 1: Erhöhter Prozentsatz psoriastischer Zellen in der gegen Methotrexat empfindlichen Phase des Zellzyklus (S-Phase). Die S-Periode der psoriastischen Zelle beträgt 8 1/2 Stunden und ist damit ungefähr halb so lang wie die der normalen Epidermiszelle (16 Stunden) und sogar noch kürzer als die der Basaszellkarzinomzelle (28, 239). Zu diesem Zeitpunkt befinden sich 22,7 Prozent der psoriastischen Zellpopulation in der S-Phase, also sechsmal so viel wie in normaler Haut. Außerdem werden bei Psoriasis während einer Methotrexat-Expositionszeit von beispielsweise 16 Stunden zwei Generationen von S-Phase-Zellen geschädigt. Dagegen wäre bei normaler Haut während dieser Zeit nur eine Generation von S-Phasen-Zellen geschädigt.

Bruce und Mitarb. (28) und Skipper (208) verglichen die selektive Toxizität von Antimetaboliten in Tumorzellen mit der Rate der Zellreproduktion und zeigten, daß diese Population um so empfindlicher gegen einen S-Phasen-Hemmer wie Methotrexat ist, je mehr Zellen einer Population während der Medikamentenexposition in der DNS-Synthese sind.

Faktor 2: Erhöhte Empfindlichkeit der einzelnen krankhaften Zellen gegenüber Pharmaka.

Dieser zweite selektive Effekt erklärt eventuell, warum Methotrexat, in chronisch niedrigen Dosen verwendet, gegen Psoriasis wirkt, ohne andere schnell proliferierende Gewebe wie Haar, Knochenmark oder Darmepithel wesentlich zu schädigen (242).

Hryniuk und Mitarb. (119) demonstrierten in einem experimentellen System von Gewebeskulturen mit L5178Y Zellen, daß schnell proliferierende Zellen eine größere individuelle Empfindlichkeit gegen Methotrexat haben als ihre verwandten. Analog könnte sich hier die stärkere Methotrexatempfindlichkeit der schneller proliferierenden Epidermis zur langsamer proliferierenden normalen Epidermis verhalten.

Verschiedene Erklärungen für diesen selektiven Effekt wurden vorgeschlagen (242):

- a) Transport oder Permeabilität von Methotrexat könnte in psoriatischen Zellen besser sein als in normalen Zellen. Dies führt zu einer stärkeren Blockade der Enzymaktivität bei einer bestimmten Dosis des Medikaments.
- b) Schnell proliferierende Zellen könnten eine kleinere Menge zur Verfügung stehendes Enzym haben, die deshalb bei einer begrenzten Menge von Hemmern leichter zu blockieren wäre.
- c) Zusätzlich zur Blockade der Umwandlung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure könnte es bei schnell proliferierenden Zellen zu anderen Hemmungen kommen, z.B. zur Hemmung der Purinsynthese.

VI. LOKALE ANWENDUNG VON METHOTREXAT.

Im Gegensatz zu Fry/Mc Minn (90, 91) berichteten Van Scott/Reinertson (227), Nurse (162) und Connaisch/Juhlin (47), daß Methotrexat bei lokaler Anwendung keinen bzw. nur einen sehr geringen Effekt auf Psoriasis hat. Frank und Mitarb. (80) sahen nur dann einen Erfolg, wenn lokale Anwendung von Methotrexat in Kombination mit systematischer Applikation erfolgt.

Fry/Mc Minn (90) machten darauf aufmerksam, daß der Vehikel, in dem Methotrexat benutzt wird, wichtig sein könnte; außerdem sei Methotrexat, in Wasser gelöst, nicht unbegrenzt stabil, und verlöre seine Effektivität, wenn es nicht innerhalb von 2 Wochen oder gar früher benutzt wird. Sie versuchten damit die diesbezüglichen Mißerfolge von Van Scott/Reinertson und Nurse zu erklären. Connaisch und Juhlin wiederum konnten den Erfolg von Fry/Mc Minn nicht erklären. Dabei war die höchste Konzentration von Methotrexat, die sie benutzten, 50mal höher als die von Fry/Mc Minn angewandte. Ebenso waren die verwendete Methotrexat-Natrium-Creme und die Polythene-Oklusion-Technik identisch mit denen von Fry/Mc Minn. Die Instabilität von Methotrexat im Wasser konnte auch keine Rolle spielen, weil das Material spätestens 7 Tage nach Herstellung benutzt wurde. Sie wiesen aber darauf hin, daß alle Patienten von Fry/Mc Minn schon seit längerer Zeit an Psoriasis litten und sehr großflächige Herde aufwiesen; außerdem waren die behandelten Stellen vorher Biopsien unterworfen worden. Es wäre daher möglich, daß unter diesen Umständen ein lokales Defizit von Folsäure herrschte, das die Haut besonders auf Methotrexat empfindlich machte.

Aufgrund ihrer Beobachtungen mit Okklusiv-Technik und hohen Konzentrationen von Methotrexat in Dimethylsulfoxid (das selber auch die Epidermis schädigt, indem es intradermale Vakuolationen und Risse verursacht), stellten sie diesbezüglich fest, daß Methotrexat unter gewissen Umständen, z.B. wenn die Haut vorgeschädigt ist, einen direkten lokalen Effekt auf die Haut haben kann. Die morphologischen Veränderungen waren dabei ähnlich denen, die von Fry/Mc Minn beobachtet wurden.

A. Beobachtungen nach lokaler Anwendung.

Fry und Mc Minn (90) beobachteten die Haut nach lokaler Anwendung von Methotrexat in Form von 0,2 Prozent in wäßriger Creme. Klinisch sahen sie bei allen Patienten leichte bis sehr gute Besserungen. Das erste Zeichen, das bereits nach 24 Std. auftrat, bestand in einer Abflachung der Herde mit abnehmender Schuppung. Nach 96 Std. waren die Herde nur noch palpabel und nach einer Woche entwickelten sie sich entweder zu flachen erythematösen Stellen oder zu erythematösen Stellen mit weißen Areas in der umgebenden Haut. Die ersten Zeichen einer Reaktion der Umgebung, die mit einer Ausnahme bei allen Patienten auftrat, waren Erythema, Purpura und in vier Fällen Ulzerationen. Zwei Patienten reagierten mit gleichartigen Veränderungen an den psoriastischen Herden. Alle Ulzerationen heilten eine Woche nach Absetzen des Medikaments. Eine Hyperpigmentation verblieb an den Stellen der Umgebung, die eine Reaktion gezeigt hatten. Je schwerer die Reaktionen, desto stärker waren die Hyperpigmentationen, die später langsam verblaßten. An den ehemaligen psoriastischen Herden gab es keine Hyperpigmentation. Die Patienten, bei denen klinisch die besten Resultate erzielt wurden, zeigten die schwersten Reaktionen der Umgebung. Bei dem Patienten, der keine Reaktion der Umgebung gezeigt hatte, war die klinische Besserung am schlechtesten. Histologisch war das erste Zeichen der Besserung das Wiedererscheinen des Stratum granulosum. Es trat 48 Std. nach Applikation von Methotrexat auf und wurde von einer Abnahme der Akanthose und der Parakeratose begleitet. Patienten, deren Biopsien nach 48 Std. keine Reformation des Stratum granulosum nachwiesen, zeigten nach 96 Std. keine klinische Besserung. Mit einer Ausnahme war eine Korrelation zwischen klinischer und histologischer Besserung nach jeweils 48 und 96 Std. und nach einer Woche nachweisbar. Das Corium zeigte wenig Veränderung. Diese Beobachtungen zeigten auch, daß die psoriastische Haut und die Haut der Umgebung unterschiedlich reagieren. Dafür könnten die gesteigerte Zahl der Epidermiszellen in den psoriastischen Herden oder deren veränderte Natur verantwortlich sein.

Die Applikation von Methotrexat in Dimethylsulfoxid unter Plastik ist bei einigen Patienten schmerzhaft und führt zu Blutaustritten, Blasenbildung und Ulzerationen (47). Wenig Effekt wurde festge-

stellt, wenn die Applikation in Form von wäßrigen Cremes oder Salben unter Polythene-Verband erfolgte, oder wenn es 72 Std. lang den Herden infundiert wurde (47).

Histologisch zeigte sich eine Infiltration des Coriums durch Lymphozyten, Histiozyten und einige polymorphe und eosinophile Zellen. In der Epidermis waren Spongiosis, Nekrosen mit multilokulären Vesikeln und einige akantholytisch erscheinenden Zellen feststellbar (47).

Frank und Mitarb. (80) behandelten die psoriastischen Herde mit einer Salbe enthaltend 2,5 Milligramm Methotrexat per Gramm unter Okklusiv-Verband. Nach einer Woche ließ sich jedoch kein Erfolg verbuchen. Mit systematisch angewandtem Methotrexat notierten sie eine erheblich deutlichere Besserung bei solchen Herden, die gleichzeitig lokal mit demselben Medikament behandelt wurden.

B. Wirkungsweise bei lokaler Anwendung.

Fry und Mc Minn (90) waren der Ansicht, daß lokal angewandtes Methotrexat auf dieselbe Weise wirkt wie systematisch angewandtes Methotrexat, also eine Hemmung der Proliferation der Epidermiszellen bewirkt. Sie erklärten die unterschiedlichen Erfolge mit den unterschiedlichen Mengen von Folsäure, ihren Derivaten und von Folsäurereduktase, welche die Zellen vor der Behandlung hatten. Connaisch und Juhlin (47) glaubten, daß der Effekt von Methotrexat durch die Folsäure aufgehoben wird, die mit dem Blutstrom ständig an die Haut gelangt, da ja die Penetration durch die Haut dafür ausreichend wäre. Nur in den Fällen, in denen die Haut vorgeschädigt war, hatte Methotrexat lokal einen Effekt.

Nurse (162) nahm an, daß der Spiegel von Folsäure im Körper erst erschöpft sein müsse, bevor Methotrexat wirken kann. Die Idee von Frank und Mitarb. (80) läßt sich mit den Ansichten von Nurse und Connaisch/Juhlin vereinbaren: Lokal appliziertes Methotrexat hat erst eine Wirkung auf Psoriasis, wenn es in Kombination mit systematischer Gabe angewandt wird oder in Verbindung mit systematischer Erschöpfung von Folsäure. Ansonsten würde die Wirkung durch die

Folsäure, die mit dem Blutstrom an die Haut gelangt, aufgehoben.

C. Pharmakologie bei lokaler Anwendung.

Nachweise von Methotrexat im Urin mit Hilfe radioaktiver Substanzen zeigen, daß Methotrexat, wenn es unter Polythelen-Okklusion und mit Dimethylsulfoxid verabreicht wird, überwiegend im Stratum corneum bleibt und nur ein sehr kleiner Prozentsatz im Urin ausgeschieden wird (47).

D. Allgemeine Beurteilung der lokalen Anwendung.

Nur Frank und Mitarb. (80) sowie Fry und Mc Minn (90) sahen einen Effekt bei lokaler Anwendung von Methotrexat. Fry und Mc Minn machten aber zugleich darauf aufmerksam, daß diese wegen der Reaktion der umgebenden Haut beschränkt bleiben sollte.

VII. METHOTREXATANWENDUNG BEI ANDEREN ERKRANKUNGEN DER HAUT.

DeKaminsky (63) und Braun-Falco (27) behandelten erfolgreich die floride Papillomatose der oralen Mucosa mit Methotrexat in einer Dosierung von 5 mg per os täglich bzw. 25 mg pro Woche.

Belisario (11) verwendet Methotrexat-Salbe zusammen mit zwei anderen Zytostatica zur Behandlung von Basaliomen und berichtet über gute Erfolge mit dieser Kombinationssalbe.

Auch bei Mycosis fungoides wurden mit Methotrexat Remissionen erzielt (132, 133, 256, 257).

Remissionen wurden ebenso in der Behandlung von epidermoiden Karzinomen des Kopfes und des Halses erzielt (87, 110, 121).

Die systematische Verabfolgung von Methotrexat, wie sie von Friedmann und Mitarb. (86) an 150 spinozellulären Karzinomen im Kopf- und Halsbereich als Ergänzung zur Strahlenbehandlung durchgeführt wurde, scheint einen gewissen zusätzlichen Erfolg zu versprechen.

Die Erfahrungen, die Braun-Falco (27) in der Behandlung des Pemphigus vulgaris mit Methotrexat (oder Imurel) in Kombination mit Glucocorticoiden sammeln konnte, weisen auf eine greifbare Beeinflussbarkeit des Krankheitsbildes durch immunsuppressiv wirksame Zytostatica hin.

VIII. DOSIERUNG.

Edmunson und Guy (52) berichteten im Jahr 1958 über eine vergleichende Anwendung von Methotrexat bzw. Aminopterin bei Psoriasis. Methotrexat verabreichten sie dabei nach folgendem Schema: 6 Tage lang je 2,5 mg in insgesamt 12 Dosierungszeiträumen, zwischen denen jeweils 3 Tage Pause liegen. In 75 % der Fälle wurden gute bis ausgezeichnete Ergebnisse ohne große Toxizität erzielt.

Ebenfalls mit 2,5 mg/die konnten in den nächsten Jahren Rees und Bennet (177), Ryan (196) und Rees und Mitarb. (179) über gute Ergebnisse berichten.

Der eigentliche Durchbruch in der Methotrexat-Behandlung kam dann im Jahr 1964, als Van Scott, Auerbach und Weinstein (223) über die parenterale Verabreichung von Methotrexat berichteten, die nur einmal wöchentlich erfolgte. Sie schlugen eine mit 1 mg/kg Körpergewicht beginnende Dosis von Methotrexat vor, i.m. oder i.v., alle 7 bis 14 Tage. Falls keine Besserung eintritt, Erhöhung der Dosis bis maximal 4 mg/kg Körpergewicht. 18 ihrer 27 Patienten zeigten eine Besserung von 75 - 100 %, 7 eine Besserung von 50 - 75 % und 2 weniger als 50 %. Dabei waren nicht nur die Resultate besser, sondern auch die Nebenwirkungen seltener. Im selben Jahr berichtete nochmals Auerbach (6) über sehr gute Erfolge mit einer parenteralen Dosis von 25 - 100 mg i.v. oder i.m. in Abständen von 7 bis 21 Tagen bei Behandlungszeiten bis zu 32 Wochen. Bei 23 Psoriatikern wurden in 6 Fällen Nebenwirkungen registriert (Nausea 3 Fälle, Exanthem, Abdominalkrise und Leukopenie je ein Fall). Bei Psoriasis arthropathica wurden auch die Gelenkbeschwerden günstig beeinflusst.

In den nächsten Jahren schien sich die wöchentliche Verabreichung durchgesetzt zu haben. Von täglichen Gaben wurde nur noch selten berichtet, und zwar von:

Luger (139). Auf der 27. Tagung der Dtsch. Dermat. Ges. in Freiburg gab er einen Erfahrungsbericht über die orale Methotrexat-Behandlung. Die Behandlungsschemas waren teils intermittierend in 10tägigen Serien mit je 5 mg/die und gleich langen Behandlungspausen,

teils fortlaufend mit anfangs 5 mg/die 10 Tage lang und anschließend 2,5 mg/die oder jeden 2. Tag. Die Gesamtdosen betrugen 10 bis 153 Tabletten à 2,5 mg, die Behandlungsdauer lag bei 10 Tagen bis zu fünfeinhalb Monaten. Unter den verschiedenen Formen und Stadien der Psoriasis fand sich kein Fall, der auf 5 mg/die nicht angesprochen hätte. Der Therapieeffekt hielt jedoch meist nur für kurze Zeit an. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Borrie und Mitarb. (24). Sie berichteten über die Behandlung von 60 schweren Psoriasisfällen über einen Zeitraum von 3 - 30 Monaten. Die Verabreichung des Methotrexats erfolgte wöchentlich alternierend in einer täglichen peroralen Dosis von 2,5 - 5,0 mg. Bei 75 % der Patienten stellte sich eine 75 - 100 %ige Besserung ein. Nebenwirkungen wurden in 33 % der Fälle beobachtet, meist in Form von Stomatitiden, Dyspepsien und pathologischen Leberfunktionstests.

Schwarz (206). Er verabreichte das Medikament oral ein- bis zweimal täglich je 2,5 mg für die Dauer einer Woche, darauf folgte eine Woche Pause. I.v. injizierte er es 25 mg/Woche. Er war der Ansicht, daß das Medikament für Psoriasis nicht geeignet ist.

Alvarez Lovell (4). Er behandelte 55 Patienten in drei Schemaformen:

1. täglich 5 mg, in einigen Fällen bis 150 mg.
2. In 7-Tage Rhythmus 5 Tage 5 mg/die, dann 2 Tage Pause, insgesamt ungefähr 4 Wochen lang. In den nächsten Wochen nur noch 4, 3 und 2 Tage lang je 5 mg am Tag.
3. Behandlung in Verbindung mit 600 000 E Vit. D/Woche.
Triamcinolon täglich 8 mg an den Methotrexatfreien Tagen.
22 Patienten waren 100 %ig geheilt. 14 zeigten eine Besserung von 80 %, 10 eine Besserung zwischen 50 - 80 % und 9 eine um 50 %.

Spiro und Denis (213). Nach ihnen gelingt es ohne größere Komplikationen mit kleinsten Gaben von Methotrexat (0,5 - 0,6 mg 4 bis 6mal täglich) Erfolge selbst bei Psoriasisfällen zu erzielen, die gegen andere Behandlungsmethoden, auch Methotrexat in anderer Dosierung, resistent waren. Auch die psoriastische Arthritis und die Erythrodermie wurden günstig beeinflusst.

Lipskaya (135). Methotrexat wurde in Form von Tabletten 45 Psoriatikern im progressiven Stadium gegeben, und zwar in einer Dosierung von 2,5 mg/Tag 5 Tage lang in 5-tägigem Intervall. Die besten Effekte wurden bei den tropfenden Formen der Erythrodermie und bei follikulären Formen der Psoriasis erzielt. Weniger wirksam war das Medikament bei nummulären Formen mit einer Tendenz zur Exsudation. Ernste Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Im allgemeinen wird die einmal wöchentliche Gabe von Methotrexat bevorzugt:

Fry (88) berichtete von Behandlungen mit einer Initialdosis von im Durchschnitt 25 mg (0,5 mg/kg Körpergewicht). Bei den weiteren Injektionen wurden jeweils 30 bis 100 mg i.m. gegeben. Die Behandlungsdauer erstreckte sich über zwei bis sechs Monate. Die Resultate waren gut, die Rezidivquote jedoch hoch.

Finzi (74) gab Einzeldosen von 40 mg in Abständen von 10 - 12 Tagen i.v. oder p.o.. Die Ergebnisse waren ebenfalls gut, die Rezidivquote aber ebenfalls hoch.

Frank und Mitarb. (80) gaben einen Bericht über ihre Erfahrungen mit i.m. Gaben von anfangs 25 mg, später 50 mg Methotrexat/Woche. Im allgemeinen sprachen alle 77 Patienten auf die Therapie an. Je nach Dauer der Behandlung wurde 85 - 90 %ige Erscheinungsfreiheit erzielt. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurden jedoch Rückfälle beobachtet. Keine schweren Nebenwirkungen.

Nach Schewach-Millet und Ziprkowski (202) wurden die besten Ergebnisse mit einer einmaligen wöchentlichen parenteralen Dosis von 25 mg erzielt, wobei der Behandlungserfolg nur durch eine kontinuierliche Weiterbehandlung erhalten werden konnte.

Roening jr. und Mitarb. (184) empfahlen eine orale Gabe von Methotrexat in Form von 10 Tabletten à 2,5 mg pro Tag in wöchentlichen Intervallen. Gelegentlich können auch 5 Tabletten an dem einen und 5 Tabletten am folgenden Tag gegeben werden. Bei besonders resistenten Formen der Psoriasis kann die Dosis bis zu 37,5 mg pro Woche gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis soll 5 - 8 Tabletten pro

Woche betragen. Bei 61 % ihrer Patienten kam es zu einem völligen Schwinden der Hauterscheinungen. Allerdings wurde ein Teil der Patienten zur Einleitung auch in konventioneller Weise lokal behandelt.

Mc Donald und Bertino (142) gaben 25, 50 oder 75 mg Methotrexat nur alle 14 Tage. Nach ihnen wurden die gleichen Erfolge erzielt wie bei wöchentlicher Injektion, bei geringer Toxizität. Außerdem wiesen sie auf die erhöhte Toxizität des Methotrexats bei gleichzeitiger Gabe anaboler Steroide hin.

Auch Baker (8) gab wie Roenigk 10 Tabletten à 2,5 mg, die binnen 10 Minuten eingenommen werden mußten. Der Therapieeffekt war zufriedenstellend, schwere Nebenwirkungen traten bei 5 Patienten auf, bei 4 Patienten mußte die Therapie unterbrochen werden. Er vermutete eine Steigerung der Toxizität von Methotrexat durch gleichzeitige Gabe von Aspirin.

Nyford und Brodthagen (163) berichteten über ihre Erfahrungen mit wöchentlicher Gabe von 25 - 75 mg Methotrexat oral, ohne irgendwelche zusätzliche Therapie. Bei 62 % der Patienten verschwanden die Herde völlig, 10 % erreichten eine mehr als 50 %ige Heilung, 12 % eine weniger als 50 %ige. Bei 6 % zeigte sich keine Wirkung.

Die wöchentliche Methotrexat-Behandlung wird von Lever (134) als die bisher erfolgreichste Therapie bei Psoriasis bezeichnet.

Auch Diskarer (69) beurteilte die wöchentliche Behandlung als wirkungsvoller und weniger toxisch als die tägliche Einnahme. Außerdem hielt er die parenterale Verabfolgung für effektvoller, aber auch toxischer als die perorale.

Nach sechsjähriger Erfahrung mit peroraler oder parenteraler Behandlung an 32 Patienten kam Morapas (155) zu dem Schluß, daß das Medikament ein effektives antipsoriatisches Mittel darstellt, das jedoch wegen der Nebenwirkungen nur bei Psoriasis gravis und nach gründlicher Untersuchung der Patienten angewandt werden darf. Seine Dosis betrug 25 mg/Woche, die nach Eintreten einer Besserung auf 12,5 bis 20 mg reduziert wurde. Behandlungsdauer: 6 Monate.

Nach Escande (58) sind sich die Autoren im allgemeinen über die einmal wöchentliche Injektion von Methotrexat als günstigste Art der Anwendung einig, da sie die Nebenwirkungen auf ein Minimum beschränkt. Die Dosen schwanken zwischen 15 mg und 75 mg.

Weinstein und Frost (240) passen die Methotrexatgaben dem Mitoserhythmus der psoriastischen Epidermiszellen an, indem sie das Medikament in kleinen Dosen (2,5 - 7,5 mg) in 12stündigem Intervall, und zwar lediglich drei Dosen wöchentlich geben. Es wurde also bei dieser Triple-Therapie eine Tablette abends, eine Tablette morgens und wieder eine Tablette abends am gleichen Tag eingenommen und dann eine Woche ausgesetzt. Je nach Erfolg wurden die Einzeldosen erhöht bzw. gesenkt. Bei günstigem Verlauf konnte auch der Abstand der Triple-Therapie auf 2 oder 3 Wochen vergrößert werden. Bei den meisten Patienten zeigte sich eine deutliche Besserung nach vier Wochen und besonders günstige Resultate erzielte man nach 2 oder 3 Monaten. Die Dosis konnte dann so gesenkt werden, daß der Erfolg gerade aufrechterhalten wurde. Die ernstesten Nebenwirkungen waren zumindest nicht zahlreicher als bei anderen Therapieschematas, die Erfolge wurden verbessert und die Kosten gesenkt.

Halprin und Mitarb. (101) unterstützten die Ansicht von Weinstein und Frost. Sie hielten es für günstiger, alle 8 Stunden eine kleine Dosis oder noch öfters noch kleinere Dosen zu geben, um einen Abfall des Blutspiegels zu verhindern. Außerdem sahen sie in der Injektion von Methotrexat keinen Vorteil, da sich auch mit oralen Gaben entsprechende Blutspiegel erreichen ließen. Ausnahmen sind extrem hohe und extrem niedrige Dosen des Medikaments.

Die Patienten von Stolp (218) erhielten in wöchentlichen Intervallen 20 mg, in Einzelfällen bis 40 mg Methotrexat. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 6 und 73 Wochen. Die Erhaltungsdosen lagen bei 5 - 20 mg/Woche. Die vier Therapieversager unter den 36 Patienten waren unter den schweren Formen (Psoriasis pustulosa, Psoriasis arthropathica, psoriatische Erythrodermie) zu finden. Auftretene Nebenwirkungen bildeten sich nach Absetzen des Medikaments zurück. 2 bis 10 Wochen nach Einstellung der Therapie traten zu meist die ehemaligen Herde wieder auf. Eine Kombination mit Steroiden wird wegen der möglichen Kaschierung der Methotrexat-Neben-

wirkungen nicht empfohlen.

Randazzo und Mitarb. (175) verwendeten Methotrexat in einer Dosis von 40 mg, die im Laufe von 24 Std. verabreicht wurde (alle 6 Std. 10 mg). Die Verabreichung wurde nach 10 und 20 Tagen wiederholt. Von 15 Patienten fand bei 11 eine Abheilung nach 20 Tagen statt. Bei den übrigen 4 wurde keine Besserung beobachtet. Nach 6 Monaten traten 4 Rezidivfälle auf.

Ciremele und di Silvero (38) gaben Methotrexat in ähnlicher Weise wie Weinstein und Frost. Ihrer Beurteilung nach erwies sich diese Methode bei vorsichtiger Anwendung als wirkungsvoll.

Dahl, Gregory und Scheuer (60) untersuchten 44 Patienten nach der Methotrexat-Behandlung. 22 Patienten erhielten 2,5 mg täglich an 5 Tagen in der Woche, 14 Patienten erhielten 5 - 45 mg einmal in der Woche, 8 Patienten wurden nach beiden Methoden behandelt. Die Verfasser fanden 6mal Leberzirrhose, 11mal Leberfibrose. Hiervon waren 12 Patienten mit ständigen kleinen Dosen behandelt worden, 2 Patienten mit intermittierenden großen Dosen und 3 Patienten nach beiden Methoden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich die meisten Autoren darüber einig sind, Methotrexat in der Behandlung der Psoriasis in einer Dosis von 25 - 50 mg einmal wöchentlich zu geben. Da man nach Williams und Mitarb. (252) eine große individuelle Streuung für den Vitaminbedarf und für Vitaminfunktion annehmen muß, ist es verständlich, daß die optimale Dosierung von Fall zu Fall unterschiedlich ist.

Durch die wöchentliche Verabreichung lassen sich die Nebenwirkungen geringer halten, da der Grad der Toxizität mehr von der Dauer des Kontaktes der Zellen mit dem Medikament als vom Blutspiegel des Methotrexats abhängt (15, 43).

Je nach Schwere der Krankheit oder nach deren Verlauf können die Dosen etwas gesenkt oder erhöht werden. Ebenfalls können die Intervalle zwischen den einzelnen Gaben bis zu 10, 12, 14 oder 20 Tagen gestreckt werden. Mc Donald und Bertino (142) schlugen sogar eine

nur 14tägige allgemeine Gabe von Methotrexat vor, weil sie glaubten, dadurch die Nebenwirkungen bei gleichem Erfolg noch geringer halten zu können.

Auch die Triple-Therapie, von Weinstein und Frost im Jahr 1971 vorgeschlagen, fand ein ziemlich starkes Echo. Sie ist sicher eine Bereicherung der Variationen der wöchentlichen Applikationsweise von Methotrexat. Bei Besserung oder Heilung der Hauterscheinungen wird im allgemeinen eine Erhaltungsdosis von 12,5 bis 20 mg/Woche vorgeschlagen, weil sonst Rezidive auftreten können.

Über die Dauer der Behandlung herrscht noch Unsicherheit. Es kann nur festgestellt werden, daß nach Absetzen des Medikaments sehr häufig Rezidive auftreten, Methotrexat jedoch weiter gegeben werden kann, solange keine Nebenwirkung auftritt und solange u.a. Knochenmark, Leber- und Urintests nicht pathologisch sind.

Da der Effekt von Methotrexat meist nicht über die Anwendungszeit hinausreicht und das Medikament sehr lange oder kontinuierlich gegeben werden muß, erscheint die Erzielung einer 100 %igen Erscheinungsfreiheit weniger wichtig als der Wert exakt durchgeführter Kontrollen.

IX. APPLIKATIONSWEISE.

Methotrexat kann oral, i.m. oder i.v. gegeben werden. Nach Diskarer (69) ist die parenterale Applikationsweise effektvoller, aber auch toxischer. Auerbach (6) konnte beobachten, daß parenterales Methotrexat bei Patienten, bei denen eine orale Methotrexat-Therapie versagt hatte, erfolgreich eingesetzt werden konnte. Ferguson und Mitarb. (73) zeigten im Tierversuch, daß weniger Toxizität pro Doseinheit zu erwarten ist, wenn Methotrexat oral anstatt parenteral gegeben wird. Der niedrigste Grad der Toleranz wurde bei i.v. Gabe beobachtet. Angesichts des Blutspiegels sahen Halprin und Mitarb. (101) keinen Vorteil in der Injektion, da sich auch mit oralen Dosen entsprechende Blutspiegel erreichen lassen.

Mc Donald und Bertino (142) glaubten dagegen, daß bei parenteraler Applikation des Medikaments eine langfristige Toxizität weniger zu erwarten ist. Nach den Erfahrungen von Braun-Falco (27) zeigt die i.v. Verabreichung die geringsten Nebenwirkungen. Lever (134) berichtete, daß durch parenterale Gabe Übelkeit vermieden wird. Mc Donald und Bertino (142) waren der Ansicht, daß die orale Resorption von der Dosis des verabreichten Medikaments und dem Zustand des Gastrointestinaltraktes abhängig ist. Langdauernde Applikation des Medikaments führt zu Störungen des Magen-Darm-Traktes und folglich zu gestörter Resorption. Freeman-Narrod (82) zeigte, daß eine erhöhte Toxizität aus einer langsamen Resorption, gefolgt von einem persistenten Blutspiegel, resultiert.

Van Scott und Mitarb. (223) gingen auf die Arbeit von Freeman (81) zurück, die zeigte, daß 85 % der verabreichten Methotrexatmenge bei parenteraler Gabe schon nach 6 Std. im Urin, bei oraler Gabe dagegen erst nach 12 Std. im Urin gefunden wurden. Sie schlossen daraus, daß die orale Applikationsweise toxischer ist, da der Kontakt zwischen dem Medikament und dem Gewebe länger dauert.

Die parenterale Therapie entspricht nicht nur der Pharmakologie des Methotrexats, sondern erlaubt auch eine bessere Kontrolle (142). Wichtig bei der parenteralen Applikation ist eine schnelle Injektion, langsame i.v. Infusion kann tödlich verlaufen (176).

X. KOMBINATION MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN.

Während der Behandlung mit Methotrexat sollten alle anderen Medikamente, die in der Leber abgebaut werden, vermieden werden (88), da sie sonst eine zusätzliche Belastung für die Leber darstellen. Salizylate, die in den renalen Ausscheidungsmechanismus des Methotrexats eingreifen, sollten auch nicht gegeben werden (8). Gleichzeitige Einnahme von Folsäure oder Vitamintabletten, die Folsäure enthalten, kann die Wirkung von Methotrexat abschwächen oder aufheben (223).

Eine Kombination mit Corticosteroiden wird im allgemeinen nicht empfohlen. Van Scott und Ekel (224) und Stolp (218) wiesen darauf hin, daß Corticosteroiden die Toxizität von Methotrexat erhöhen bzw. kaschieren können. Sönnichsen und Kluge (212) empfahlen für die Behandlung der Psoriasis arthropathica eine anfängliche Kombination mit Corticosteroiden.

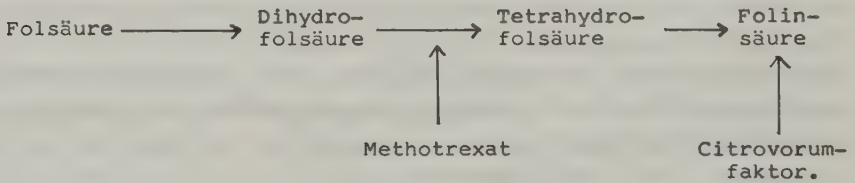
Auch ist eine zusätzliche externe Therapie nicht notwendig (163). Nur Rollier (185) empfahl als begleitende Behandlung Heliotherapie und lokale Corticoideanwendung. Nach Mazzi (141) bewährte sich im Gegensatz zu anderen Mitteln Valium bei der Behandlung der subjektiven Beschwerden.

Im allgemeinen herrscht die Meinung, daß Methotrexat bei der Behandlung der Psoriasis mit keinem anderen Mittel kombiniert zu werden braucht.

Anwendung des Antidots Citrovorumfaktor.

Citrovorumfaktor wurde erfolgreich eingesetzt bei Tieren (12, 95) und bei der Behandlung einiger bösartiger Erkrankungen des Menschen (118, 151).

Zweck der Anwendung des Citrovorumfaktors (N^5 -Formyltetrahydrofolsäure) ist die volle Ausnutzung der zytostatischen und immunsuppressiven Wirkungen des Methotrexats bei Vermeiden seiner toxischen Wirkungen, die durch einen Folsäuremangel hervorgerufen werden (12, 95, 118, 151).



Ein Versuch von Cipriano und Mitarb. (37), Citrovorumfaktor nach Methotrexat einzusetzen, ergab einen Mißerfolg in Form von wieder erhöhter psoriastischer Aktivität. Eine Verschlechterung der Psoriasis trat bei 9 von 10 Patienten ein, auch wenn nur eine kleine Dosis (5 mg) des Citrovorumfaktors drei Tage nach der Methotrexat-Therapie gegeben wurde.

XI. NEBENWIRKUNGEN.

Die Hemmung der Folsäurereduktase ist sowohl für die therapeutische als auch für die toxische Wirkung von Methotrexat verantwortlich (18, 249).

Da aber schon eine sehr geringe, weit unter der toxischen Dosis liegende Menge des Methotrexats die Folsäurereduktase vollständig hemmt, sind die bei einer höheren Dosierung eintretenden toxischen Wirkungen nicht allein auf die Hemmung der Folsäurereduktase zurückzuführen (218). Die Pharmakologie des Medikaments zeigt, daß die Toxizität mehr eine Folge der Kontaktdauer der Zellen mit dem Medikament als der Menge des Medikaments im Blut ist (15, 43).

Die Nebenwirkungen sind besonders an den schnell proliferierenden Geweben zu erwarten wie z.B. an Knochenmark, der gastrointestinalen Schleimhaut, den Haarwurzeln, fetalem Gewebe und den Gonaden.

Nur wenig wurde über chronische Veränderungen in den Organen berichtet.

A. Blut und blutbildender Apparat.

Die Zellmitosen im Knochenmark werden innerhalb einiger Stunden nach der Verabreichung gehemmt (223). Dieser Vorgang zeigt sich aber erst in einigen Tagen im peripheren Blutbild. Nach der Verabreichung einer einzigen toxischen Dosis erfolgt ein progressiver Abfall im peripheren weißen Blutbild vom 4. bis zum 7. Tag (43). Prätherapeutische Werte werden am 7. bis 13. Tag wieder erreicht. Ein zweiter Abfall im peripheren weißen Blutbild kann nach 12 bis 21 Tagen erfolgen. Eine vollständige Wiederherstellung der prätherapeutischen Werte benötigt 15 bis 29 Tage.

Die Lymphozyten haben die Tendenz, über die ganze Zeit zahlenmäßig konstant zu bleiben, und es hat den Anschein, daß im allgemeinen nur die Granulozyten betroffen werden. Die Retikulozytenzahl nimmt 2 bis 7 Tage nach der Applikation ab. Ein Ansteigen über den initialen Wert kann zwischen dem 9. und dem 19. Tag erfolgen.

Die Thrombozytenzahl erreicht nach 5 bis 12 Tagen ein Minimum, um sich dann nach 15 bis 27 Tagen auf initiale oder höhere Werte zu erholen (43).

Nach Rees (176) kann die Leukopenie zur Entwicklung einer letalen Agranulozytose oder aplastischen Anämie führen, die besonders bei unzureichender Nierenfunktion auftritt. Nach Lever (134) ist eine Unterdrückung der Hämatopoese bei der wöchentlichen Behandlung selten und kommt wohl bei weniger als 3 % der Patienten vor. Außerdem entwickelt sich die Leukopenie fast immer allmählich. Falls die Leukozytenzahl nicht unter $3000/\text{cm}^3$ liegt, kann sogar eine Reduzierung der Dosis genügen, um ein Wiederansteigen der Leukozytenzahl zu erreichen, statt eines völligen Absetzens des Methotrexats. Mazzi (141) beobachtete sogar, daß die Leukozytenzahl ohne Unterbrechung der Therapie sich normalisierte.

Untersuchungen des Knochenmarks nach der Verabreichung von Methotrexat ergaben an einigen Patienten ein Vorhandensein von Megaloblasten und Makronormoblasten (80, 196).

Wenn eine Vermehrung der Plasmazellen auf 10 % (Normalwert 2 - 5 %) beobachtet wurde, war dies der Chronizität der Hautkrankheit zuzuschreiben (80). Am 7. Tag nach der Injektion von Methotrexat erscheint das Knochenmark wieder normal (80).

Condit (44) beschrieb bei Krebspatienten, die hohe Dosen von Methotrexat bekamen, die Wirkung von Methotrexat auf die Fe^{59} Plasma-Clearance, auf die Lokalisation der Radio-Isotope und auf die Verwertung von Fe^{59} in den roten Blutkörperchen. Er demonstrierte schwere Störungen in allen drei Parametern.

Petrou und Mitarb. (171) untersuchten die Wirkung von wesentlich niedrigeren Dosen von Methotrexat, die bei der Behandlung von Psoriasis verwendet werden, nämlich 50 mg alle 7 bis 14 Tage, auf diese drei Parameter und fanden bei 4 Patienten:

1. Bei 2 Patienten zeigte sich keine Veränderung der Plasma-Clearance von Fe^{59} , auch wenn Fe^{59} 24 Std. nach Methotrexat i.m. injiziert wurde. Bei einem Patienten wurde sie um 50 % verzögert.

2. Nach 50 mg Methotrexat i.m. verschob sich die Aufnahme von Fe^{59} vom Knochenmark zu Leber und Milz als Reservoirorgane.
3. Bei einem von zwei getesteten Patienten nahm die Verwertung durch die roten Blutzellen von Fe^{59} von 80 % auf 55 % nach Methotrexat ab.
4. In den peripheren Blutzellen konnte keine Abnahme beobachtet werden.

Sie gewannen mit diesen Ergebnissen den Eindruck, daß sich mit Methotrexat bei der Behandlung von Psoriasis therapeutische Erfolge erzielen lassen, ohne daß das hämatopoetische System wesentlich geschädigt wird.

Nach Franke und Mitarb. (80) ist die hypochrome Anämie ein Zeichen der chronischen Toxizität von Methotrexat und muß bei Patienten mit langfristiger Methotrexat-Therapie beachtet werden.

Stolp und Mitarb. (218) berichteten, daß es zu einer normochromen, makrozytären Anämie kommt, ähnlich wie man sie auch bei Folsäuremangel beobachtet.

B. Mögliche Nebenwirkungen durch immunsuppressive Wirkung.

Das lymphatische Gewebe ist in der Lage, Fremdkörper zu erkennen und zu eliminieren. Ein kompetentes Immunsystem liefert eine Abwehr gegen Neoplasien.

Es konnte gezeigt werden, daß Immunsuppressiva sowohl die Resistenz gegenüber viralen Infektionen (3, 186) als auch die Überwachung des Körpers über abnorme Zellen erniedrigt (128). Die immunologische Überwachung wird durch Immunsuppressiva geschwächt.

Barich und Mitarb. (10) zeigten, daß die vorherige Verabreichung von Methotrexat das Vorkommen von methylcholanthren-induzierten Hauttumoren der Maus erhöht und die latente Periode bis zum Vorkommen dieser Tumore verkürzt. Epstein und Maibach (57) stellten fest, daß die immunologische Kompetenz, sowohl humoraler als auch zellulärer Natur, bei Psoriatikern, die mit Methotrexat behandelt wurden, geschwächt ist.

Fiedman und Mitarb. (85) fanden, daß Methotrexat die Sensibilisierung der Zelle mit Tuberkelbakterien nicht hemmt, sondern wahrscheinlich die Vermehrung von Zellen unterdrückt, die durch Kontakt mit Tuberkelbakterien beschrieben worden sind. Sie vermuteten deshalb, daß Methotrexat die Spätreaktionsallergie hemmt.

Nach Turk (221) ist die Unterdrückung der Spätreaktionsallergie auf die Hemmung der Entwicklung der kleinen Lymphozyten aus ihren Vorstufen (die große pyroninophilische Zellen genannt werden) zurückzuführen.

Auch Mitchell und Mitarb. (150) glaubten, daß Methotrexat die Erkennung der Antigene unbeeinflusst läßt. Dagegen wird die Proliferation der Lymphozyten gehemmt.

Bering (14) bemerkte, daß ekzematöse Dermatitis selten bei Psoriatikern entsteht und vermutete eine relative Resistenz dieser Patienten gegenüber Kontakt-Sensibilisierung. Depaoli (67) fand eine Verzögerung im Entstehen der Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzol bei Psoriatikern, und Meneghini und Mitarb. (145) beobachteten eine Abnahme in der Frequenz der Sensibilisierung mit demselben Präparat bei denselben Patienten. Epstein und Mitarb. (57) fanden, daß die epicutane Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzol und Paranitrosedimethylalinin von Psoriasis-kranken eine signifikant niedrigere Quote an Spätreaktionsallergien als bei hautgesunden Vergleichspersonen ergibt. Unter zytostatischer Behandlung ist eine Sensibilisierung bei Psoriatikern im Gegensatz zu Hautgesunden kaum noch zu erzielen. Es wird allerdings nur die Sensibilisierungsphase unterdrückt, denn bei bereits bestehender Kontaktallergie (Pentadecylcatechin) läßt sich die Epicutanreaktion durch Zytostatica bei Psoriasis nicht mehr beeinflussen.

Epstein und Mitarb. stellten auch fest, daß bei parenteraler Immunisierung mit Testvaccine bei Normalpersonen die primäre Antikörperbildung (γ M) durch Zytostatica nicht beeinflußt wird, wohl aber die sekundäre Antikörperbildung nach Reinjektion. Bei Psoriatikern wird hingegen auch die primäre Antikörperbildung gehemmt. Daraus geht hervor, daß die immunologische Reaktionsbereitschaft bei Psoriasis teilweise blockiert ist, und daß dieser Block durch

Zytostatica zu einem nahezu vollständigen Antikörperbildungsdefekt komplettiert wird.

Unter hohen Dosen von Methotrexat über 4 Wochen beobachteten Bläker und Mitarb. (23) ein Absinken des IgG auf die Hälfte des Ausgangswertes. Da für die Beeinträchtigung der Abwehrlage die Dosis eines immunsuppressiven Medikaments und die zeitlichen Intervalle seiner Applikation für die Synthesestörung der Immunglobuline entscheidend ist, darf angenommen werden, daß für das Methotrexat die Pause zur Erholung der IgM und IgA-Produktion genügt, bei einer gewissen Dosis jedoch nicht mehr für die IgG-Synthese. Die in der Psoriasis-Therapie üblichen Dosen von 25 - 50 mg i.v. alle 1 - 2 Wochen scheinen aber noch unterhalb dieser Grenze zu liegen (157).

Unter Methotrexat kommt es zu einer Häufung bakterieller Infektionen (157, 206). Nach Müller-Sutter und Mitarb. (157) ist aber diese Häufung bakterieller Infektionen nicht auf eine Verminderung der Immunglobuline zurückzuführen, sondern sehr wahrscheinlich auf eine Schädigung zellständiger Abwehrfunktionen, so daß an einem locus minoris resistentiae akute bakterielle Infektionen entstehen können, begünstigt durch eine eventuelle Leukopenie. Besonders bei älteren Patienten ist nach ihrer Erfahrung mit solchen Zwischenfällen zu rechnen.

Es kann vermutet werden, daß Methotrexat durch seine immunsuppressive Wirkung das Entstehen, das Wachstum und die Metastasierung von Tumoren begünstigt.

Harris (109) berichtete von einem 32jährigen Mann, der wegen Psoriasis arthropathica ein Jahr lang mit Methotrexat und zeitweilig mit Corticoiden p.o. behandelt wurde. Es entwickelte sich nach etwa einem Jahr ein Carcinoma spinocellulare am rechten Unterschenkel, welches bei fortgeführter Methotrexat-Behandlung rasch zunahm und metastasierte. Außerdem wurde ein pulmonaler Tumor entdeckt, bei welchem es sich möglicherweise um ein Bronchialkarzinom handelte.

Ruffin-Craig und Rosenberg (193) machten auf die Möglichkeit der Entstehung menschlicher, durch Virus induzierter Karzinome aufmerk-

sam. So ein onkogenes Virus ist der HVL (herpesvirusartiges Virus). Sie berichteten über einen Patienten, der 4 Jahre lang mit Methotrexat behandelt wurde. Es wurde bei ihm ein nasopharyngealer Karzinom mit Metastasen in den Hals-Lymphknoten gefunden. Der Antikörper-Titer gegen HVL war positiv (1 : 640).

Smith und Knose (211) vermuteten, daß Methotrexat möglicherweise einen ähnlichen Effekt im Hinblick auf Tuberkulose hat wie Corticoide. Sie berichteten über zwei Patienten mit Psoriasis, bei denen im Laufe der Methotrexat-Behandlung eine Tuberkulose auftrat. Auch Prichard und Hayes (174) berichteten über einen Fall, bei dem ein verdächtiger Zusammenhang zwischen Methotrexat und Tuberkulose bestand.

C. Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt.

Die turn-over Zeit der Mundschleimhaut und der Schleimhaut des oberen Darm-Traktes wurde auf zwei Tage geschätzt (17). Diese Zeit entspricht etwa der turn-over Zeit des psoriatischen Epidermis. Histologische Forschungen zeigten eine fast vollständige Abwesenheit von Mitosen in diesen Schleimhäuten einige Stunden nach der Verabreichung von einer einzigen Dosis Methotrexat (220). Die gastrointestinalen Symptome, die bei Verwendung dieses Medikaments eventuell vorkommen, scheinen im Zusammenhang mit dieser mitotischen Hemmung zu stehen (223). Die oralen Ulzerationen scheinen aus dieser mitotischen Hemmung zu resultieren, weil die verlorengegangenen Zellen nicht ersetzt werden (142, 223).

Stomatitis ist wahrscheinlich das Symptom, das am häufigsten beobachtet wird (142) und von Schmerzgefühlen und Brennen begleitet wird.

Es folgt das Entstehen von Erythema-Herden an den buccalen und pharyngealen Schleimhäuten und von kleinen, flachen, 0,2 bis 0,5 mm großen Ulzerationen (142). Diese multiplen aphthenartigen Ulzerationen im Munde, die bei der täglichen Verabreichung von Methotrexat recht häufig auftreten, sind bei der wöchentlichen Behandlung eine nur selten zu beobachtende Nebenwirkung (134, 203). Sie entstehen Tage, Wochen oder Monate nach Beginn der Behandlung und ver-

schwinden normalerweise 3 bis 4 Tage nach Abbrechen der Therapie (142). Meistens können sie durch Herabsetzen der Methotrexatdosis und durch Auftragen von Lokalanästhetika ohne Schwierigkeit behandelt werden (134). Die Ulzerationen des Magen-Darm-Traktes können sich sehr weit ausdehnen, wenn die Therapie nach Auftreten der oralen Ulzerationen nicht abgebrochen wird (142).

Patienten, die gastrointestinale Nebenwirkungen zeigen, beschweren sich oft noch über Schmerzen im Bauch, die von Erbrechen und Durchfällen begleitet werden (142). Frank und Mitarb. (80) untersuchten 20 Patienten auf okkulte Blutungen und fanden bei 8 Patienten positive Ergebnisse. Sie sind der Meinung, daß Methotrexat nicht an Patienten mit aktivem Ulcus pepticum verabreicht werden darf. Rees und Jacobitz (180) beobachteten die Aktivierung und Perforation eines Ulcus pepticum nach Methotrexat.

Über Gastritis nach Methotrexat wurde auch berichtet (180, 196).

D. Alopecie.

Die Haarwurzel hat eine turn-over Zeit von etwa 24 Std. (225) und ist deshalb besonders empfindlich gegen Folsäureantagonisten (228). Vier oder fünf Tage nach einer einzigen hohen Dosis von Methotrexat atrophiert die Haarwurzel (142, 223). Nach Wegfall des Hemmstoffs Methotrexat kommt das normale Haarwachstum wieder (15). Eine Einschnürung bleibt im Haarschaft und wächst distal mit dem Wachstum des Haares (142, 223). Wenn die Einschnürung genug ausgeprägt ist, bricht der Haarschaft an dieser Stelle, woraus eine temporäre Alopecie resultiert (142, 223). Bei den Dosen Methotrexat, die in der Behandlung der Psoriasis verwendet werden, kommt es allerdings selten zur Alopecie.

E. Nebenwirkungen an der Haut.

Die turn-over Zeit des normalen Epidermis beträgt etwa 27 Tage (190). Die Hemmung der Mitose während eines oder mehrerer Tage durch Methotrexat kann deshalb diesen Zyklus wenig stören (223).

Trotzdem wurde über Hautulzerationen, Hauterosionen an äußeren Genitalien und verzögerte Wundheilung berichtet (34, 180). Jacqueti und Mitarb. (124) berichteten, daß Jucken gewöhnlich nach der ersten Methotrexatgabe erscheint. Vogler und Mitarb. (232) beobachteten bei einem Patienten, der Methotrexat bekommen hatte, eine schwere Erythema, beschränkt auf die exponierten Stellen, die 5 Tage nach Beginn der Behandlung und 7 Tage nach Sonnenexposition entstanden war. Sie beobachteten auch einen Patienten, der während der Methotrexat-Behandlung einen schweren Sonnenbrand nach einer kurzen Exposition bekommen hatte. Sie sehen in diesen Hautreaktionen Beispiele für eine Photosensibilisierung durch Methotrexat.

Möller (152) prüfte experimentell die Photosensibilität bei der Behandlung mit Methotrexat. Nach einmaliger i.v. Injektion von Methotrexat wurde durch wiederholte UV-Exposition eine Dermatitis ausgelöst. Bei UV-Einwirkung 4 Tage vor oder während der i.v. Injektion war der Reaktionsablauf normal. Erfolgte die UV-Bestrahlung ein oder zwei Tage vor der Methotrexatgabe, war ein biphasischer Reaktionsablauf zu beobachten. Er schreibt dem Medikament die Fähigkeit zu, den nachlassenden entzündlichen Prozeß zu reaktivieren. Die antimetabolische Aktivität des Medikaments sei verantwortlich für diese Fähigkeit, meint Möller.

F. Intoleranz-Symptome.

Nebenwirkungen als mögliche Zeichen von Intoleranz treten in Form von Übelkeit, Müdigkeit und Erbrechen auf. Nach Lever (134) treten diese Symptome bei jedem Patienten auf, der eine Menge von Methotrexat erhält, die für ihn zu hoch liegt. Nach Frank und Mitarb. (80) kann eine schwere Nausea ein Zeichen der Überdosierung oder der Toxizität darstellen. Mc Donald und Bertino (142) glaubten, daß Nausea und Erbrechen bei den meisten Patienten aus einem zentralen Phänomen resultiert. Bei anderen Patienten werden diese Symptome durch Suggestion provoziert. Die Intoleranz-Symptome machen nur einige Stunden lang Beschwerden. Sie können aber bei wenigen Patienten 2 oder 3 Tage dauern (142).

Diese Nebenwirkungen kann man durch Herabsetzen der Methotrexatdosis verhüten (134). Leider kommt es gelegentlich vor, daß ein Pa-

tient nur Dosen verträgt, die unter der therapeutisch wirksamen Dosis liegen; aber meist ist dies nur bei peroraler Verabreichung der Fall, und bei solchen Patienten ist dann die parenterale Methotrexat-Behandlung die einzig mögliche. Mc Donald und Bertino (142) schlugen die Anwendung von Antiemiteka vor, die ein bis zwei Stunden vor der Methotrexat-Verabreichung und über ein oder zwei Tage lang danach gegeben wird.

G. Chromosomenveränderungen.

Wegen der Wirkungsweise von Methotrexat wird befürchtet, daß die Anwendung dieses Medikaments zu Chromosomenveränderungen führt.

Drei charakteristische Phänomene konnten bei Patienten, die einer Methotrexat-Therapie unterworfen wurden, beobachtet werden (66):

1. Der sogenannte "Break", das ist der Verlust der Kontinuität eines Chromosomenarmes, wobei es zu einem Wechsel der Position des Fragmentes kommt.
2. Der sogenannte "Gap": Störung der Kontinuität eines Chromosomenarmes ohne Verschiebung des Fragmentes.
3. Ein Chromosom-"Break" und ein Chromosom-"Gap", wobei es zum Verlust der Kontinuität beider Arme der Chromosomen kommt und die Fragmente eine Änderung oder keine Änderung ihrer Lokalisation aufweisen.

Ryan und Mitarb. (195) untersuchten im Jahr 1965 200 Zellen von 8 mit Methotrexat behandelten Psoriatikern und 200 Zellen von 8 Psoriatikern, die nicht mit Methotrexat behandelt wurden. Sie fanden isochromatid "Gaps", "Breaks" oder doppelte Fragmente bei 10 % bzw. 4 % der Zellen.

Locher und Fränz (137) fanden bei einzelnen Kranken eine deutlich vermehrte Bruchhäufigkeit, jedoch stand diese in enger Abhängigkeit vom Zwischenraum (3 - 4 Tage) zwischen letzter Methotrexat-Gabe und Anlegen der Kulturen.

Die Untersuchung von Voorhees und Mitarb. (236) zeigte, daß bei Serumkonzentrationen, die bei einer einmaligen Gabe von 25 mg Me-

thotrexat einmal wöchentlich auftreten, keine Chromosomenschädigungen zu beobachten sind, die über diejenigen der Vergleichsgruppen hinausgehen. 1,8 % der 4300 Zellen, die von mit Methotrexat behandelten Patienten stammten, und 1,1 % der 900 Vergleichszellen zeigten isochromatid "Gaps", "Breaks" und/oder Fragmente. Sechs strukturelle Veränderungen, die genauer Chromosomenschädigungen ausdrücken, wurden in den 4300 Zellen, die von mit Methotrexat behandelten Patienten stammten, gefunden. Dieser Prozentsatz von strukturellen Veränderungen liegt nicht höher als derselbe Prozentsatz in der normalen Bevölkerung.

Beachtenswert ist auch noch die Angabe der Autoren, daß bei dem Studium von Chromosomenschädigungen die Präparationstechnik, die Zahl der Zellgenerationen zwischen Einwirkung und Untersuchung, die Möglichkeit für Zellen, sich zu regenerieren, der Einfluß von Viren, Chemikalien, Röntgenstrahlen und die Zahl der Zellen, die untersucht wurden, zu berücksichtigen sind. Im besonderen ließ die Studie von Ryan und Mitarb. (195) außer acht, daß die Patienten innerhalb der letzten 6 Monate geröntgt worden waren und daß allein eine solche Untersuchung bereits zu einer Zunahme von Chromosomenschäden führt. Auch die Applikationsweise, die Dosis und der Zeitpunkt der letzten Gabe wurden nicht angegeben. Jeder dieser Faktoren konnte aber die Häufigkeit der Chromosomenveränderungen beeinflussen.

Die Untersuchung von Sachsse und Denk (197) macht zunächst ersichtlich, daß auch nach Methotrexat-Gesamtdosen von über 2300 mg Chromosomenschäden nicht obligat sind. Chromosomenveränderungen wie Brüche und deren Folgen traten nur bei zweien ihrer vier Patienten und bei diesen auch nur sehr wenig ausgeprägt auf. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß nach Methotrexat keine signifikante Vermehrung von Chromosomenveränderungen nachzuweisen ist. Sie vermuteten, daß im Körper mit der Zeit Faktoren entstehen, die die Wirkung des Methotrexats auf die Chromosomen zu kompensieren vermögen.

Wilmanns und Martin (254) fanden Hinweise auf langsam entstehende Kompensationsmechanismen bezüglich der zytostatischen Wirkung von Methotrexat im Kernstoffwechsel von leukämischen Zellen.

Die Möglichkeit der Entstehung von in vivo Schaden bei hohen Plasma-Spiegeln wurde von Jensen (125) erwähnt. Er berichtete von einer statistisch signifikanten Erhöhung der chromatid und isochromatid Abnormitäten nach den Injektionen von 25 mg und 50 mg Methotrexat.

Voorhees und Mitarb. (236) setzten hohe Dosen von Methotrexat, die etwa 3 - 30mal über denen von einmaliger Gabe von 25 mg Methotrexat wöchentlich auftretenden Serumkonzentrationen liegen, Leukozytenkulturen zu, und stellten fest, daß es zu Schädigungen der Chromosomen kommt. Hampel und Mitarb. (104) benutzten eine in vitro Methotrexatkonzentration, die 10mal höher liegt als die höchste von Voorhees und Mitarb. benutzte, und fanden keine chromosomale Veränderung.

Trotzdem empfiehlt es sich zunächst nicht, die Methotrexatdosis über 25 mg/Woche zu erhöhen, da dann Chromosomenschäden auftreten können (236).

H. Andrologische Untersuchungen.

Es wird allgemein befürchtet, daß Methotrexat eine Hemmung der Spermiogenese bewirkt. Ein Gewebe mit hoher Mitoserate wie das Hodenparenchym ist a priori gegenüber Methotrexat gefährdet.

Van Scott und Reinertson (227) fanden eine Depression der Spermiogenese bei zwei Patienten, die mit Methotrexat behandelt worden waren. Die Depression war am ausgeprägtesten 12 - 14 Tage, nachdem das Medikament gegeben wurde. Die Depression war aber nur vorübergehend.

Schöning (204) beobachtete eine Reduzierung der Spermienzahl bereits nach Applikation von 125 mg Methotrexat. Auch in seinem Fall trat eine völlige Restitutio ad integrum nach einem Vierteljahr ein.

Bei einer mittleren Dosierung von 25 mg pro Woche zeigten die Untersuchungen von Günther (98), daß die Wirkung des Methotrexats auf die Spermiogenese noch gut toleriert wird. Es trat keine hoch-

gradige Depression der Spermiogenese ein. Außerdem kommt es selbst nach 12- bis 20wöchiger Behandlung zu keiner irreversiblen Depression der Samenzellbildung.

Die teratogene und mutagene Wirkung der Zytostatica ist bekannt (50). Die Frage, ob Methotrexat in der Dosis, die bei der Psoriasis verwendet wird, auch teratogen und mutagen wirkt, ist noch ganz offen.

Milunsky und Mitarb. (148) sahen bei einem Neugeborenen, dessen Mutter in abortiver Absicht Methotrexat genommen hatte, multiple Fehlbildungen.

Hertz und Mitarb. (113, 114) berichteten von Patientinnen, die normale Schwangerschaften gehabt hatten, nachdem bei ihnen Remissionen von Choriocarcinoma mit Methotrexat erzielt worden waren.

Ein Patient von Van Scott und Mitarb. (223) wurde Vater eines normalen Kindes, nachdem er mit Methotrexat behandelt wurde.

Trotz Abraten wurden die Ehefrauen von zwei unter Methotrexat-Behandlung stehenden Patienten von Frank und Mitarb. (80) gravid. Gravidität und Geburt verliefen in diesen beiden Fällen normal (80). Die Kinder hatten keine Mißbildungen.

Die Therapie mit Methotrexat führt bisweilen zu Chromatinveränderungen des Spermienkopfes. In dem von Schöning (204) berichteten Casus waren nach 125 mg Methotrexat nur noch 35 % statt 89 % Spermien normal gestaltet und der Anteil von Kopfdeformierungen betrug 25 % statt 1 % vor der Therapie. Diese Teratospermie war, wie sich später zeigte, reversibel. Ein Vierteljahr danach lagen wieder die normalen Ausgangswerte vor.

Die Patienten von Günther (98) zeigten keine so auffälligen Veränderungen. Bei 4 Männern stieg der Anteil mißgestalteter Spermien unter der Methotrexat-Therapie an. Bei 7 Männern kam es zu keiner Vermehrung pathologisch gestalteter Spermien. Der Anteil unreifer Spermiogenesezellen blieb während der Therapie unbeeinflusst. Gün-

ther kam zu dem Schluß, daß Methotrexat gelegentlich zu einer Beeinträchtigung der Spermienmorphologie führt und eine Vermehrung pathologisch gestalteter, insbesondere kopfdeformierter Spermien hervorruft. Bei einer mittleren Dosierung von 25 mg/Woche erwiesen sich die Veränderungen als vorübergehend und hinterließen bisher in keinem Fall einen irreversiblen Hodenschaden.

De Luca und Mitarb. (65) führten Ejakulatuntersuchungen bei 10 Psoriatikern vor, während und nach der Behandlung mit Methotrexat durch und fanden bei 4 eine Teratospermie. Bei 2 Patienten trat eine Verminderung der Motilität auf.

Günther (98) stellte auch fest, daß die Spermienmotilität durch Methotrexat häufig nachteilig beeinflußt wird. Unter der Dosierung von 25 mg pro Woche traten aber schwere Schädigungen selten und irreversible Schädigungen niemals auf. So nahm die Zahl der beweglichen Spermien bei 7 von 11 Patienten ab, z.T. auch die Bewegungsintensität. Bei 2 Männern mit Hypokinese kam es zu einer weiteren Einschränkung der Motilität verbunden mit einer Abnahme der Spermien-dichte.

Nach Günther (98) scheint es sicher zu sein, daß die Nebenwirkungen auf den Hoden von der Dosis und von individuellen Faktoren abhängen. Die Methotrexatdosis kann bei der Psoriasis-Therapie im allgemeinen recht niedrig gehalten werden. Es kommt aber bereits zu einer vorübergehenden Störung der Spermienmotilität, in geringem Maß auch der Spermien-dichte und -morphologie.

Die bisher publizierten Hodenschädigungen traten zumeist bei der Antimetaboliten-Therapie von Leukosen und malignen Tumoren auf (50, 123).

J. Lebertoxizität.

Es wurde häufig beobachtet, daß Leberfibrose nach der Anwendung von Methotrexat an Leukämie-Patienten entsteht (42, 122, 207). Es war nicht klar, ob es sich dabei um eine direkte hepatotoxische Nebenwirkung des Medikaments handelt oder ob diese Leberfibrose eine Folge der Infiltration und des Absterbens von Leukämiezellen im Le-

bergewebe mit nachfolgendem Ersatz durch fibröses Gewebe ist. Als Ursache wurden auch andere Medikamente oder eine Kombination von allen diesen Faktoren vermutet. Die Beobachtungen, daß Leberschäden auch bei Patienten, die keine malignen Krankheiten hatten, aber mit Methotrexat behandelt wurden, entstehen (112, 165), ließen Hersch zu dem Schluß kommen, daß hepatische Schäden unmittelbar durch das Medikament hervorgerufen werden (112).

Es wurde dann immer offensichtlicher, daß Methotrexat auch eine hepatotoxische Wirkung hat, wenn es in für Psoriasis angewandte Dosen benutzt wird (40, 56, 142, 158). O'Rourke und Eckert berichteten im Jahr 1964 über einen Fall von leichter fettiger Infiltration und periportal Fibrose bei einem Patienten, der wegen Psoriasis mit Methotrexat behandelt wurde (165).

Im gleichen Jahr beobachteten Ryan und Mitarb. (196) einen Fall von mäßiger fettiger Vakuolisierung der Leber.

Coe und Bull (40) teilten 1968 drei Fälle von postnekrotischer Zirrhose mit. Bei zwei Patienten entwickelte sich nachher Ösophagusvarizenblutung.

Muller und Mitarb. (158) berichteten zusätzlich über 2 Fälle von postnekrotischer Zirrhose, und Epstein und Craft (56) teilten einen Todesfall wegen Leberversagen mit.

Roenigk (184) notierte einen Fall von toxischer Hepatitis. Dahl und Mitarb. (59) beobachteten im Jahr 1971 7 Fälle von Leberzirrhose und 10 Fälle von Leberfibrose verschiedener Schwere. Im Jahr danach berichteten sie (60) über 6 Fälle von Leberzirrhose und 11 Fälle von Leberfibrose. Auch im Jahr 1971 meldeten Amblard und Mitarb. (5) den Tod an Leberversagen von einem Patienten, der mit Methotrexat behandelt wurde.

Von den 21 Patienten von Weinstein und Mitarb. (238) hatten 16 fettige Metamorphose und 4 fokale Nekrose in der Biopsie. Zwei Patienten hatten portale Fibrose, aber sie hatten große Mengen von Alkohol konsumiert. Eine Patientin, die eine Mastektomie gehabt

hatte, bekam eine portale Zirrhose.

Dubin und Harrell (71) beobachteten an 3 Patienten pathologische Befunde in der Leberbiopsie. Von den 37 Patienten von Roenigk und Mitarb. (183), die Methotrexat bekamen, zeigten insgesamt 29 pathologische Befunde in der Biopsie. Einige Fälle von toxischer Hepatitis wurden festgestellt. Die Tatsache, daß diese toxische Hepatitis nach Absetzen des Medikaments verschwand, ließe vermuten, daß sie eine direkte Beziehung zu Methotrexat hätte. Bei 6 Patienten entstand eine Leberzirrhose. Es ist möglich, daß es nutritive Zirrhosen ohne Beziehung zu Methotrexat waren. Jedoch zeigten andere Patienten hepatozelluläre Veränderungen, die sich zur Zirrhose während der Therapie entwickelten. Die Zirrhosen ließen sich nicht von denen nach chronisch aktiver Hepatitis oder kryptogenischer Zirrhose unterscheiden.

Die histologischen Befunde von Leberbiopsien sind nicht spezifisch und können nur als Ausdruck nicht-spezifischer Toxizität interpretiert werden (183). Sie können auch bei anderen Krankheiten wie Alkoholismus, Diabetes mellitus, Unterernährung, Infektionen, Intoxikationen usw. vorkommen.

Obwohl Tausende von Patienten Methotrexat bei Psoriasis bekamen, wurde nur in wenigen Fällen über Leberschäden berichtet. Der Grund dafür ist nach Muller und Mitarb. (158) das sofortige Absetzen des Medikaments bei Erscheinen von Zeichen der Hepatotoxizität. Ein Abheilen ohne Komplikation resultiert daraus. Die Autoren beobachteten eine klinische Besserung bei 3 von 4 Patienten, bei denen nach Abbrechen der Therapie eine Zirrhose entstanden ist. Roenigk und Mitarb. (183) berichteten, daß die Abnormitäten der Leber zurückgingen, nachdem Methotrexat abgesetzt wurde. Bei einigen Patienten jedoch entwickelte sich eine Zirrhose aus den hepatischen Veränderungen.

Kontrolle vor, während und nach der Therapie.

Leberbiopsie ist als die zuverlässigste Methode zur Überwachung des Leberzustandes angesehen (158, 183, 238). Schon bei Verdacht sollte eine Biopsie vorgenommen werden, da bei rechtzeitigem Absetzen Leberschäden noch rückbildungsfähig zu sein scheinen (158). Bei

Beginn der Therapie oder bei Wiederaufnahme der Therapie sollte sie vorgenommen werden (71, 183). Ein periodischer Gebrauch von Leberbiopsie zur Kontrolle von eventuellen Leberschäden wurde empfohlen (238).

Leberfunktionstests bei der Anwendung von Methotrexat.

Bromsulftaleinretention, SGOT und SGPT sind die Tests, die während der Methotrexat-Therapie am häufigsten pathologisch ausfallen (22, 88, 112, 178, 196, 258).

Das Ansteigen der Transaminasen und die Erhöhung der BSF-Retention geschehen innerhalb 24 Std. bis 3 Wochen nach der Verabreichung des Medikaments (27, 238). Sie reflektieren akute Veränderungen unbekannter Genese (112). Sie sind nur vorübergehend pathologisch und normalisieren sich nach dem Absetzen des Medikaments (22, 178, 184, 196, 258).

Es ist zu beachten, daß Dahl (59) geringe Abweichungen in den Leberfunktionsproben auch bei 8 Kontrollpatienten fand.

Roenigk und Mitarb. (183) fanden nur eine geringe Korrelation zwischen dem Ausfall der Leberfunktionstests und den Befunden der Leberbiopsien. Muller (158) und Weinstein (238) waren der Meinung, daß kein Test ganz zuverlässig für den Hinweis auf Leberschäden ist. Während Weinstein (238) die BSF-Retention als besten Test im Vergleich zu den anderen betrachtete, fand Roenigk (183), daß der SGOT-Test wesentlich besser ist zur Korrelation mit den Befunden der Biopsien.

Badanoiu und Mitarb. (7) waren der Ansicht, daß die Bestimmung der Serumphosphoglycoisomerase (SPGI) eine besonders empfindliche Methode zur Überwachung der Methotrexat-Therapie darstellt. Bei ihren Patienten trat ein SPGI-Anstieg früher als eine SGOT- oder SGPT-Erhöhung auf.

Muller und Mitarb. (158) und Dubin und Mitarb. (71) waren der Meinung, daß Leberveränderungen vorhanden sein können, obwohl die Leberfunktionstests normal bleiben. Dubin und Mitarb. (71) betrachteten zwei Zeitperioden, in denen die Frage gestellt werden muß, ob

signifikante Veränderungen in der Leber trotz normaler Tests stattfinden: die Zeit während der Methotrexat-Behandlung und die Zeit, nachdem das Präparat wegen pathologischer Tests abgesetzt wurde.

Die Leberfunktionsproben werden während der Therapie als nicht genügend aussagekräftig angesehen (71, 158, 183, 238). Dubin und Mitarb. (71) fanden abnorme Strukturveränderungen in der Leber von zwei Patienten zwei bzw. drei Monate nach Abbrechen der Therapie, obwohl die Leberfunktionstests sich schon normalisiert hatten. Sie waren der Meinung, daß die Frage, ob Leberveränderungen trotz normaler Tests weiterbestehen, geklärt werden muß, bevor eine Therapie mit Methotrexat neu begonnen wird.

Andere Faktoren, die für die Lebertoxizität mitverantwortlich sind. Leberbiopsien von 32 Psoriasispatienten, die noch nie Methotrexat bekommen haben, wurden von Berge und Mitarb. (13) untersucht. Sechzehn von ihnen hatten mäßige bis schwere fettige Infiltration und zwei von ihnen hatten Zirrhose. Weinstein und Mitarb. (238) fanden bei 4 von ihren 8 Patienten, die ebenfalls noch nie Methotrexat bekommen hatten, fokale Nekrose, fettige Metamorphose und nicht-spezifische Hepatitis. Roenigk und Mitarb. (183) fanden bei 7 von 13 Patienten, die sie vor der Behandlung mit Methotrexat untersuchten, pathologische Befunde in Leberbiopsien.

Es müßte deshalb noch ausgeschlossen werden, daß Psoriasis nicht zu Veränderungen in der Leber prädisponiert (13, 238). Es wird vielmehr vermutet, daß Psoriasis-Patienten zur fettigen Infiltration der Leber neigen (13).

Rubin und Lieber (191) demonstrierten, daß minimale Mengen von Äthanol fettige Metamorphose verursachen kann. Weinstein und Mitarb. (238) waren der Ansicht, daß Alkoholkonsum in erster Linie berücksichtigt werden muß, wenn die Lebertoxizität von Medikamenten beurteilt werden soll. Roenigk und Mitarb. (183) fanden jedoch keine Korrelation zwischen der Schwere der Leberschäden und der Menge des konsumierten Alkohols. Sie glaubten, daß gesteigerter Alkoholkonsum nicht unbedingt ein additives Risiko für mögliche Hepatotoxizität sein müßte.

Adipositas und Diabetes mellitus erhöhen anscheinend die hepatotoxische Wirkung des Methotrexats (183). Adipositas allein führt aber nicht zu einem erhöhten Risiko (183). Höheres Alter prädisponiert offenbar zum Leberschaden unter Methotrexat (183). Bei den Patienten von Roenigk (183) waren die, bei denen Abnormitäten nach Methotrexat auftraten, etwa 15 Jahre älter als die, bei denen Leberbiopsien normal waren.

Zwischen dem Geschlecht und der Häufigkeit von Leberschaden besteht keine Korrelation (183).

Das Medikament darf nicht bei Psoriatikern mit präexistenter Lebererkrankung benutzt werden (9, 56), sonst ist die Gefahr der Leberschädigung größer.

Weinstein und Mitarb. (238) waren der Ansicht, daß Methotrexat allein keine schweren, irreversiblen Leberschädigungen zu bewirken scheint. Wohl kann aber jeder die Leber schädigende Faktor in Kombination mit Methotrexat zu Schäden disponieren.

Der Grund für die Lebertoxizität ist ein anderer als der für die Toxizität in den schnell teilenden Geweben (248, 249), weil in der Leber eine besondere Situation herrscht:

1. Der Folsäuregehalt der Leber ist sehr groß (248, 249).
2. Die Folsäurereduktase ist nicht lebenswichtig für die Leberzelle (71, 248, 249), da die Leber über einen sehr hohen Gehalt an Folsäure verfügt. Die Synthese der Folsäurereduktase in der Leber erfolgt sehr langsam. Kein freies Enzym wurde in der Leber eine Woche nach einer einzigen Injektion von Aminopterin gefunden, obwohl freies Aminopterin nicht mehr anwesend war (248).
3. Das Leberparenchym ist kein teilendes Gewebe und sein Bedarf an Thymidinsäure ist minimal (249). Eine Hemmung der Folsäureaktivität in diesem Organ muß nicht unbedingt Toxizität hervorrufen (18).
4. Leberschäden sind nicht verbunden mit den anderen toxischen Effekten des Medikaments (249).

Delmonte und Jukes (64) glaubten, daß der Grund für die Lebertoxizität darin liegt, daß Methotrexat die Proteinsynthese indirekt blockiert.

Hersch und Mitarb. (112) glaubten, daß die erniedrigte Synthese von Aminosäuren, Nukleinsäuren und Proteinen zur Schädigung der Organellen und Plasmamembranen der hepatischen Parenchymzellen führt. Die Leberschäden wären eine direkte toxische Nebenwirkung des Medikaments, weil die meisten Patienten davon betroffen werden und die Reaktion dosisabhängig ist. Die intrazelluläre Wirkungsweise ist vermutlich anders als die von Medikamenten, die eine intrahepatische Cholestase hervorrufen, weil eine Bilirubinämie nach Methotrexat selten beobachtet wird.

Voorhees (235) vermutete, daß das Medikament die normale periodische hepatische Regeneration stört und deshalb zur Zirrhose führt.

Lebertoxizität in Abhängigkeit zur Dosis und Therapiedauer.

Hersch (112) und Muller (158) glaubten, daß die Hepatotoxizität von Methotrexat dosisabhängig ist. Das seltenere Vorkommen von Leberschädigungen bei Psoriasis gegenüber dem häufigeren Vorkommen dieser Schäden bei Krebs kommt vermutlich daher, daß bei der Krebsbehandlung viel höhere Dosen angewendet werden (158).

Das Risiko von schwerer Toxizität ist wahrscheinlich auch um so größer, je länger das Medikament benutzt wird (158). Dahl (59) fand, daß die Befunde um so schwerer sind, je länger die Behandlung gedauert hat. Bei langdauernder Medikation mit niedrigen Dosen kann Lebertoxizität auftreten (158, 181). Dahl (59) war der Ansicht, daß die Behandlung mit Methotrexat höchstens zwei Jahre dauern darf, wenn Leberschäden vermieden werden sollen.

Roenigk und Mitarb. (183) konnten dagegen keine echte Korrelation zwischen der totalen Dosis von Methotrexat (Dauer der Therapie) und der Schwere der Leberschäden feststellen. Sie schließen deren Abhängigkeit voneinander aber nicht aus.

Lebertoxizität in Abhängigkeit zur Applikationsweise.

Muller und Mitarb. (158) fanden, daß keine Applikationsform beson-

ders zur Hepatotoxizität prädisponiert.

Mc Donald und Bertino (142) glaubten, daß langfristige Toxizität weniger zu erwarten ist, wenn das Medikament parenteral appliziert wird, als wenn es oral gegeben wird. Lebertoxizität scheint bei wöchentlicher Behandlung seltener aufzutreten als unter täglicher Gabe (134).

K. Nephrotoxizität. Pulmonale Toxizität.

Condit und Mitarb. (45) berichteten über erniedrigte Inulin- und Paraaminohippursäure-Clearence und über pathologische Nierenbiopsien während der Methotrexat-Gabe. Sie schrieben dem Methotrexat eine nephrotoxische Wirkung zu.

Clarysse und Mitarb. (39) glauben, daß Methotrexat pulmonale Toxizität hervorruft.

L. Aseptische Nekrose des Femurkopfes.

Roeningk und Mitarb. (183) fanden einen Fall von aseptischer Nekrose des Femurkopfes nach einer hohen Dosis von Methotrexat (10 000 mg). Auch Tindall teilte ihm fünf ähnliche Fälle mit.

XII. VORAUSSETZUNGEN FÜR EINE METHOTREXAT-BEHANDLUNG.

Als Voraussetzungen für eine Methotrexat-Behandlung gelten (176):

1. Richtige Indikation.
2. Ausschluß einer Schwangerschaft.
3. Guter Allgemeinzustand.
4. Normale Blut- und Urinbefunde, normale Leber- und Nierenfunktionen.

XIII. KONTROLLEN WÄHREND DER THERAPIE

Während der Behandlung sind laufend Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenfunktionen erforderlich, um eventuell auftretende toxische Erscheinungen frühzeitig zu erkennen.

1. Blutbild.

Bei den Patienten von Frank und Mitarb. (80) wurde wöchentlich ein vollständiger Blutstatus gemacht.

Roenigk (184) bestimmte zunächst alle 14 Tage das Hämoglobin und die Leukozyten, später in 6 - 8wöchigen Intervallen.

2. Leberfunktion.

Gesamteiweiß, Transaminasen, Prothrombinzeit, BSF-Retention müssen laufend kontrolliert werden. Eine Biopsie sollte vor der Therapie durchgeführt und in sechsmonatigen Intervallen wiederholt werden (183).

3. Nierenfunktion.

Urin und Rest-N müssen ständig kontrolliert werden.

XIV. INDIKATIONEN.

Wegen seiner Wirkungsweise und seiner Nebenwirkungen wird Methotrexat für schwerste, auf konventionelle Therapie nicht ansprechende Psoriasisformen vorenthalten. Eine genaue Definition dieses Begriffes ist schwierig. Es handelt sich um Psoriasis pustulosa, Psoriasis arthropathica, erythrodermische Psoriasis, und um Fälle von Psoriasis mit starkem Befallensein des Kopfes, des gesamten Körpers und der Nägel.

Bei Patienten, bei denen die Berufsausübung oder der Kontakt mit anderen Menschen ernstlich beeinträchtigt ist, stellt die Methotrexat-Behandlung der Psoriasis, wie es von Caron (35) ausgedrückt wurde, "ein wohleinkalkuliertes Risiko" dar.

Auf jeden Fall müssen die Kontraindikationen streng beachtet und die Kontrollen genau durchgeführt werden.

XV. KONTRAINDIKATIONEN.

Aus der Kenntnis der Wirkungsweise, der Pharmakologie und der Nebenwirkungen des Medikaments lassen sich die Kontraindikationen ableiten.

1. Gravidität, Kinder, Erwachsene im generationsfähigen Alter. Wegen der Wirkungsweise von Methotrexat gilt die Gravidität als absolute Kontraindikation. Ferner ist jedem Patient dringend von einer Konzeption abzuraten.

Günther (98) hat zur Prophylaxe einer Schwangerschaft Ovulationshemmer verordnen lassen, und zwar nicht nur bei psoriasiskranken Frauen, die selber Methotrexat erhielten, sondern auch bei den Ehefrauen der behandelten Männer. Mutationen können nicht nur während der Therapie mit Folsäureantagonisten entstehen, sondern auch noch eine gewisse Zeit danach. Daher wird allgemein von einer Konzeption auch nach der Therapie abgeraten (138, 204). Wie lange Methotrexat nachwirkt, ist nicht bekannt.

Die komplette Spermenreifung dauert vermutlich 10 bis 12 Wochen, also sollte man wenigstens diese Frist verstreichen lassen, um das Risiko einer Mißbildung herabzusetzen (98).

Eine Methotrexat-Behandlung sollte bei Kindern und Erwachsenen in generationsfähigem Alter nicht durchgeführt werden.

2. Nierenerkrankungen.

Da Methotrexat überwiegend durch die Nieren ausgeschieden wird und zudem möglicherweise noch eine nephrotoxische Wirkung hat, gelten vorhandene oder aufgetretene Nierenerkrankungen als Kontraindikation für eine solche Behandlung.

3. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Bei Vorhandensein einer Anämie, einer Leukopenie oder einer Thrombozytopenie ist die Methotrexat-Behandlung kontraindiziert.

4. Lebererkrankungen.

Bei vorhandener Lebererkrankung, Lebererkrankung in der Anamnese

oder bei Alkoholismus sollte Methotrexat wegen seiner hepatotoxischen Wirkung nicht gegeben werden.

5. Magen- oder Duodenalulzera.

Ulzera im Magen-Darm-Trakt gelten wegen der Gefahr der Aktivierung, Blutung und Perforation als Kontraindikationen.

6. Weitere Kontraindikationen.

Einige Autoren nennen als weitere Kontraindikationen:

Herz- und Kreislaufkrankheiten (69).

Infektiöse Erkrankungen (69).

Hohes Alter, allgemeine Körperschwäche (176).

Gastrointestinale Störungen (69).

Diabetes mellitus (74).

Exfoliative Psoriasis (176).

XVI. ALLGEMEINE BEURTEILUNG DER METHOTREXAT-THERAPIE BEI PSORIASIS

Methotrexat ist zweifellos ein effektives Mittel zur Behandlung der Psoriasis. Es führt bei 90 % der Patienten zur Besserung der psoriatischen Herde und ist die Therapie der Wahl bei den schweren Formen der Psoriasis, die nicht anders zu beherrschen sind und die eine Gefahr für den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten darstellen. Bei der Psoriasis arthropathica kann die rechtzeitige Anwendung von Methotrexat die Patienten vor einer Verstümmelung retten. Eine wertvolle Hilfe gibt auch Methotrexat bei den Patienten, bei denen die Berufsausübung oder der Kontakt zu anderen Menschen beeinträchtigt ist.

Die Methotrexatwirkung reicht über die Anwendungszeit nicht hinaus, und es kommt fast immer zum Rezidiv. Der Behandlungserfolg muß deshalb mit Erhaltungsdosen beibehalten werden, was heißt, daß Methotrexat die Psoriasis nicht kausal heilt.

Die Therapie mit Methotrexat ist auch nicht gefahrlos. Die Indikationen müssen streng gestellt werden, die Kontrollen genau durchgeführt werden. Wenn die Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, stellt die Therapie kein großes Risiko dar. Weitere Vorteile liegen darin, daß die Therapie zu jeder Zeit unterbrochen werden kann und daß die bis jetzt bekannten Nebenwirkungen alle rückgängig sind.

Eine Behandlung mit Methotrexat muß möglichst stationär durchgeführt werden. Eine ambulante Behandlung kommt nur in Frage, wenn es gewährleistet ist, daß der Patient die richtigen Dosen einnimmt, daß er regelmäßig zur Kontrolle erscheint und daß er aufgeklärt ist über die Gefahr der Behandlung.

XVII. ZUSAMMENFASSUNG VOM 1. TEIL (METHOTREXAT).

I. Biochemische Wirkung von Methotrexat.

Im Vergleich zu Folsäure ist beim Methotrexat in Stellung 4 die OH-Gruppe durch eine NH_2 -Gruppe ersetzt und in Stellung 10 die Aminogruppe der p-Aminobenzoessäure mit einer Methylgruppe substituiert. Infolge der strukturellen Ähnlichkeit mit Folsäure wird Methotrexat an Folsäurereduktase gebunden und hemmt deshalb dieses Enzym. Die Affinität des Enzyms zu Methotrexat ist bei pH-6 100 000mal und bei pH-7 20 000mal größer als zu Folsäure. Die Bindung der Folsäurereduktase verhindert die Bildung von FH_4 : Tetrahydrofolsäure. Für die Bildung der nachfolgenden Derivate, die als Koenzyme bei der Übertragung von Kohlenstofffragmenten fungieren, steht FH_4 deshalb nicht zur Verfügung.

Die Hemmung der Bildung von FH_4 und seiner Derivate führt u.a. zur Hemmung der Synthese von Purin und Thymin, die als Bausteine für die Nucleotiden der DNS und RNS nötig sind. Im allgemeinen wird heute angenommen, daß die Verhinderung der Thymidinsäuresynthese die primäre Ursache für den Zelltod und die reduzierte Teilungsrate nach Methotrexat darstellt. Es konnte außerdem experimentell gezeigt werden, daß Methotrexat die Thymidylsäuresynthese unmittelbar und unabhängig von seiner Wirkung über die Folsäurereduktase hemmen kann.

II. Pharmakologie.

Methotrexat wird schnell aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Serumspiegel lassen sich bereits eine halbe Stunde nach der Einnahme nachweisen, wobei die maximale Konzentration nach 1 bis 2 Stunden erreicht wird. Die Absorption ist jedoch unvollständig und variabel. Nur 30 % bis 60 % der gewöhnlichen therapeutischen Dosen werden absorbiert. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt nach oraler Gabe 2 bis 3 Stunden, nach i.v. Gabe weniger als eine Stunde. Das Medikament wird nach verschiedenen Auffassungen zu 37 - 47 % bzw. zu 60 % an Serumproteine gebunden. 85 % des verabreichten Methotrexat werden durch die Nieren und 15 % über die Galle mit dem Stuhl ausgeschieden. Große Mengen von Methotrexat werden relativ schnell

durch die Nieren ausgeschieden. Kleine Dosen von Methotrexat werden an die Zellen gebunden und werden in den nächsten Tagen nur sehr wenig im Urin ausgeschieden. Hierin liegt vermutlich die Ursache dafür, daß wiederholt verabreichte kleinere Dosen beim Menschen toxisch sind, während einmalige große Dosen toleriert werden.

Da die Ausscheidung hauptsächlich über die Nieren erfolgt, besteht bei Niereninsuffizienz Kumulationsgefahr. Diese Kumulation wird größer, wenn das Medikament in mehreren kleineren Dosen anstatt in einer Einzeldosis gegeben wird.

Methotrexat wird bevorzugt in der Leber, in den Nieren, in der Milz und im Knochenmark gelagert.

III. Wirkung bei Psoriasis.

Bei Anwendung von Methotrexat werden im allgemeinen etwa folgende Durchschnittsergebnisse angegeben:

Vollkommene Heilung: etwa 50 - 70 %.

Mehr als 50 %ige Besserung des Krankheitszustandes: 80 - 90 %.

Weniger als 50 %ige Besserung oder Therapieversager: unter 10 %.

Bei 50 mg i.m. pro Woche ist die nötige Zeit zur 85 %igen Abheilung aller Psoriasisherde durchschnittlich 5 bis 7 Wochen.

Auch die schweren Formen der Psoriasis wie die Psoriasis arthropathica, die generalisierte Erythrodermie, die Psoriasis pustularis und die Nagelpsoriasis sprechen auf die Therapie mit Methotrexat an. Sie verlangen nur eine höhere Dosis von Methotrexat und heilen langsamer.

Der gute Erfolg der Methotrexat-Therapie hielt nur in ganz vereinzelten Fällen nach Absetzen des Präparates für längere Zeit an. Rezidive treten meist zwischen der 2. und der 10. Woche nach der letzten Gabe an vorher befallenen Stellen auf. Die Rezidive erreichen nur selten die Ausdehnung der vorhergegangenen Eruption. Sie sind fast nie als heftiger oder gar explosiv im Sinne eines Rebound-Phänomens zu bezeichnen.

Das erste Zeichen klinischer Besserung ist meistens eine Abnahme der Schuppung, die feinlamellös wird. Die Erythema hat die Tendenz, über Wochen zu persistieren. Die Rückbildung der Herde beginnt im Zentrum. Zuletzt verschwinden die Infiltrationen an den Rändern und übrig bleiben flache, pigmentierte oder blaßrote Flecken.

Histologisch beobachtet man nach der Gabe von Methotrexat eine Hemmung der mitotischen Aktivität in der Epidermis, das Wiedererscheinen eines Stratum granulosum und das Auftreten pyknotischer Zellen, die die toxischen Effekte des Medikaments zeigen.

Die Änderung in der Morphologie der Epidermis zeigt sich in einer Abnahme der Parakeratose, die in eine Hyperkeratose übergeht, sowie in einer Abnahme der Epidermisdicke und der Akanthose. Im allgemeinen normalisiert sich nur das Bild der Epidermis, die coriale Entzündung ändert sich kaum.

Nach Methotrexat wird außerdem noch eine Hemmung der Enzymaktivität des Kohlenhydratstoffwechsels beobachtet.

IV. Wirkungsweise von Methotrexat auf Psoriasis.

Obwohl es möglich ist zu demonstrieren, daß Methotrexat die DNS-Synthese hemmt, worauf ein Abfall in der mitotischen Aktivität erfolgt, ist es noch nicht bekannt, ob diese DNS-Synthesehemmung für den Abfall der Mitosen alleinverantwortlich ist und wie diese beiden temporären Effekte zur Heilungsbegünstigung der psoriatischen Herde führen. Eine Korrelation zwischen der klinischen Besserung und dem Abfall in der mitotischen Aktivität scheint jedoch sicher vorhanden und steht offensichtlich sogar auf einer quantitativen Basis. Aufgrund des fehlenden Erfolges bei der lokalen Anwendung, bei der größere örtliche Konzentrationen von Methotrexat als bei systematischer Gabe erreicht werden, wird die Frage gestellt, ob die Methotrexat-Menge, welche die Haut nach einer Applikation erreicht, für die klinischen Effekte alleinverantwortlich ist. Es ist aber auch möglich, daß Methotrexat auf eine Zelle verzögernd und/oder kumulativ wirkt, weil nur selten beobachtet worden ist, daß bedeutende klinische Besserungen eintraten, bevor zwei oder drei wöchentliche Dosen verabreicht worden waren.

Ein selektiver Effekt von Methotrexat auf die psoriatische Haut wurde experimentell demonstriert. Dieser selektive Effekt könnte auf zwei Faktoren zurückgeführt werden:

1. Erhöhter Prozentsatz psoriatischer Zellen in der gegen Methotrexat empfindlichen Phase des Zellzyklus (S-Phase).
2. Erhöhte Empfindlichkeit der einzelnen krankhaften Zellen gegenüber Pharmaka.

V. Dosierung.

In der Behandlung der Psoriasis wird Methotrexat meist in einer Dosis von 25 - 50 mg einmal wöchentlich gegeben. Die optimale Dosierung ist aber von Fall zu Fall unterschiedlich. Ebenfalls können die Intervalle zwischen den einzelnen Gaben auf 10, 12, 14 oder 20 Tage gestreckt werden. Die Triple-Therapie, bei der in 12stündigem Intervall drei kleine Dosen (2,5 - 7,5 mg) einmal wöchentlich gegeben werden, basiert auf der Überlegung, die Methotrexat-Gaben dem Mitose-Rhythmus der psoriatischen Epidermiszellen anzupassen.

Bei Besserung oder Heilung der Hauterscheinungen wird im allgemeinen eine Erhaltungsdosis von 12,5 bis 20 mg pro Woche gegeben, weil sonst Rezidive auftreten können.

Über die Dauer der Behandlung herrscht noch Unsicherheit. Es kann nur festgestellt werden, daß nach Absetzen des Medikaments sehr häufig Rezidive auftreten, Methotrexat jedoch weiter gegeben werden kann, solange keine Nebenwirkung auftritt und solange u.a. Knochenmark, Leber- und Urinteste nicht pathologisch ausfallen.

Da der Effekt von Methotrexat nicht über die Anwendungszeit hinausreicht und das Medikament sehr lange oder kontinuierlich gegeben werden muß, erscheint die Erzielung einer 100 %igen Erscheinungsfreiheit weniger wichtig als der Wert exakt durchgeführter Kontrollen.

In der Behandlung der Psoriasis braucht Methotrexat mit keinem Mittel kombiniert zu werden. Die gleichzeitige Gabe von Glucocorticoiden oder von Citrovorumfaktor (N_5 -Formyl-FH₄) wird nicht empfohlen.

len. Außerdem sollten alle anderen Medikamente, die in der Leber abgebaut werden, vermieden werden, da sie sonst eine zusätzliche Belastung für die Leber darstellen. Salizylate, die in den renalen Ausscheidungsmechanismus des Methotrexats eingreifen, sollten auch nicht gegeben werden.

Methotrexat kann oral, i.m. oder i.v. gegeben werden. Keine Applikationsweise wird eindeutig bevorzugt. Langdauernde Gabe des Medikaments kann aber zu Störungen des Gastrointestinalen-Traktes und folglich zu gestörter Resorption führen. Eine langsame Resorption, gefolgt von einem persistenten Blutspiegel, kann eine erhöhte Toxizität bewirken, da der Kontakt zwischen dem Medikament und dem Gewebe länger dauert. Die Pharmakologie des Medikaments zeigt, daß die Toxizität mehr eine Folge der Kontaktdauer der Zellen mit dem Medikament als der Menge des Medikaments im Blut ist. Wichtig bei der parenteralen Applikation ist eine schnelle Injektion, langsame i.v. Infusionen können tödlich verlaufen.

VI. Lokale Anwendung von Methotrexat.

Die lokale Anwendung von Methotrexat konnte bisher nicht erfolgreich eingesetzt werden. Es wird vermutet, daß die Wirkung von Methotrexat durch die Folsäure, die mit dem Blutstrom an die Haut gelangt, aufgehoben wird, so daß lokal appliziertes Methotrexat erst eine Wirkung hat, wenn es in Verbindung mit systematischer Gabe, also systematischer Erschöpfung von Folsäure, angewandt wird. Außerdem wird die umgebende Haut mitgeschädigt, was die lokale Applikationsform noch weiter einschränkt.

VII. Nebenwirkungen.

Die Hemmung der Folsäurereduktase ist sowohl für die therapeutische als auch für die toxische Wirkung von Methotrexat verantwortlich. Die Nebenwirkungen sind besonders an den schnell proliferierenden Geweben zu erwarten wie z.B. an Knochenmark, der gastro-intestinalen Schleimhaut, fetalem Gewebe und den Gonaden. Chronische Veränderungen in den Organen sind seltener.

A. Nebenwirkungen an den schnell proliferierenden Geweben:

1. Blut und blutbildender Apparat.

Im allgemeinen lassen sich mit Methotrexat bei der Behandlung der Psoriasis therapeutische Erfolge erzielen, ohne daß das hämatopoetische System wesentlich geschädigt wird. Die Leukopenie entwickelt sich fast immer allmählich, und eine Reduzierung der Dosis kann genügen, um einen Wiederanstieg der Leukozytenzahl zu erreichen. Bei langfristiger Therapie kann eine Anämie auftreten. Ein passagerer Abfall der Thrombozyten wurde nach Verabreichung einer einzigen toxischen Dosis beobachtet.

2. Immunsuppressive Wirkung.

Die immunologische Kompetenz, sowohl humoraler als auch zellulärer Natur, wird durch Methotrexat geschwächt. Unter der Methotrexat-Therapie kommt es dadurch zu einer Häufung bakterieller Infektionen. In der Literatur wurde auch über verdächtige Zusammenhänge zwischen Methotrexat-Therapie und Entstehen, Wachstum und Metastasierung von Tumoren sowie Auftreten von Tuberkulose berichtet.

3. Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt treten meist als Stomatitis, Ulzerationen im Munde auf. Ein Ulcus peptikum kann aktiviert werden.

4. Alopecie wurde selten beobachtet.

5. Über Hautulzerationen, Hauterosionen, Photosensibilisierung und Aktivierung eines nachlassenden entzündlichen Prozesses wurde berichtet.

B. Chromosomenveränderungen, teratogene Wirkung.

Chromosomenveränderungen sind nicht obligat und scheinen nur bei sehr hohen Dosen von Methotrexat, die weit über den therapeutischen Dosen liegen, aufzutreten. Unter der Methotrexat-Therapie kommt es zu einer Störung der Spermienmotilität, der Spermiedichte und -morphologie. Diese Veränderungen sind aber nach Absetzen des Medikaments reversibel. Die Frage, ob Methotrexat in der Dosis, die bei der Psoriasis verwendet wird, teratogen und mutagen wirkt, ist noch

ganz offen.

C. Lebertoxizität.

Offensichtlich hat Methotrexat auch eine hepatotoxische Wirkung, wenn es in für Psoriasis angewandten Dosen benutzt wird.

Fettige Infiltration, portale Fibrose, Zirrhose und toxische Hepatitis nach der Anwendung des Medikaments wurden beobachtet. Die histologischen Befunde von Leberbiopsien sind dabei nicht spezifisch und können nur als Ausdruck nicht spezifischer Toxizität interpretiert werden.

Der Grund für die Lebertoxizität ist ein anderer als der für die Toxizität in den schnell teilenden Geweben, weil in der Leber eine besondere Situation herrscht:

1. Der Folsäuregehalt der Leber ist sehr groß, und deshalb ist die Folsäurereductase für die Leber nicht lebenswichtig.
2. Das Leberparenchym ist kein teilendes Gewebe und sein Bedarf an Thymidinsäure ist minimal.

Der Grund für die Lebertoxizität liegt wohl in der Erniedrigung der Synthese von Aminosäuren, Nukleinsäuren und Proteinen und in der Störung der normalen periodischen hepatischen Regeneration.

Lebertoxizität ist jedoch nicht obligat bei der Behandlung der Psoriasis mit Methotrexat. Sie scheint um so häufiger aufzutreten, je höher die Dosis ist und je länger das Medikament benutzt wird.

Jeder die Leber schädigende Faktor sowie präexistente Lebererkrankungen scheinen in Kombination mit Methotrexat zu Schäden zu disponieren. Es ist noch nicht ausgeschlossen, daß auch Psoriasis zu Leberschäden prädisponiert.

Eine Kontrolle während der Therapie ist daher notwendig, vor allem weil die Leberschäden nach Absetzen der Therapie zurückgehen können. Für eine zuverlässige Kontrolle scheint dabei nur die Leber-

biopsie genügend Aussagekraft zu bieten.

Sie muß vor, während und nach der Therapie vorgenommen werden.

D. Intoleranz-Symptome.

Sie treten in Form von Übelkeit, Müdigkeit und Erbrechen auf und sind meist Zeichen der Überdosierung.

Zusammenfassend läßt sich für die Methotrexat-Therapie der Psoriasis folgende Tabelle aufstellen:

Indikationen:

Schwerste, auf konventionelle Therapie nicht ansprechende Psoriasisformen wie z.B. Psoriasis pustulosa, Psoriasis arthropathica, erythrodermische Psoriasis, Psoriasis mit starkem Befallensein des Kopfes, der Nägel usw., eventuell Patienten, bei denen die Berufsausübung oder der Kontakt mit anderen Menschen ernstlich beeinträchtigt ist.

Kontraindikationen:

Gravidität, Kinder. Eine Behandlung bei Erwachsenen im generationsfähigen Alter sollte auch nicht durchgeführt werden.

Nierenerkrankungen (wegen der Kumulationsgefahr).

Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Lebererkrankungen.

Magen- und Duodenalulcera.

Schlechter Allgemeinzustand.

Dosierung:

Grundsätzlich individuell unterschiedlich.

Normale Dosierung: 25 - 50 mg einmal wöchentlich oder in 12stündigem Intervall 2,5 - 7,5 mg einmal wöchentlich (drei kleine Dosen an einem Tag wöchentlich).

Nebenwirkungen:

I. Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie.

Häufung bakterieller Infektionen. Gefahr der Entstehung bösartiger Tumore.

Stomatitis, gastrointestinale Ulzerationen.

Alopecie.

Hautulcerationen, -erosionen, Photosensibilisierung.

II. Teratogene und Mutagene Wirkungen: Störung der Spermienmotilität, der Spermiedichte und -morphologie.

III. Lebertoxizität: fettige Infiltration, portale Fibrose, Leberzirrhose.

IV. Intoleranzsymptome: Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit.

Kontrollen während der Therapie:

Blutbild

Nierenfunktion: Urin, Kreatinin, Harnstoff.

Leberfunktion: Transaminasen, Bromthaleinretention, Prothrombin, Gesamteiweiß.

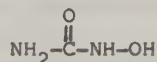
Vor der Therapie und in 6monatigen Intervallen:
Leberbiopsie.

II. TEIL: HYDROXYHARNSTOFF.

I. EINLEITUNG.

Hydroxyharnstoff wurde erstmals in Deutschland im Jahre 1869 von Dresler und Stein (70) synthetisiert. Die ersten biologischen Untersuchungen wurden im Jahre 1928 von Rosenthal und Mitarb. (188) angestellt. Dabei wurde bei Kaninchen und mit hohen Dosen das Entstehen einer Anämie, einer Megaloblastose und einer Leukopenie beobachtet. Wegen dieser ungünstigen Nebenwirkungen wurde das Medikament wieder verworfen. Erst im Jahr 1960 berichteten Stock und Mitarb. (215) über die anti-tumor Wirkung des Medikaments.

Hydroxyharnstoff hat die Strukturformel:



Physikalisch ist Hydroxyharnstoff eine farblose kristalline Substanz.

II. WIRKUNGSWEISE.

Obwohl der zytostatische Wirkungsmechanismus von Hydroxyharnstoff noch nicht völlig aufgeklärt ist, kann doch mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß es sich um eine Einwirkung auf den DNS-Stoffwechsel handelt. Gale und Mitarb. (94) zeigten, daß Hydroxyharnstoff bei *Pseudomonas aeruginosa* eine Verminderung des DNS-Gehalts bewirkt, jedoch nicht eine konstante Veränderung der RNS-Konzentration. Gale (93) zeigte auch, daß Hydroxyharnstoff die Aufnahme von Thymidin in die DNS der Ehrlich'schen Aszites-Zellen *in vitro* hemmt.

Young und Mitarb. (265) zeigten, daß Hydroxyharnstoff die Aufnahme von Thymidin in die DNS von Hela-Zellen in Einschichtzellkulturen verhinderte.

Yarbro und Mitarb. (262) berichteten, daß Hydroxyharnstoff die Aufnahme von P^{32} in die DNS eines von einem Lymphosarkom stammenden

Aszitestumors verhindern kann.

Rosenkranz und Levy (187) fanden eine Hemmung der DNS-Synthese bei *Escherichia coli* C600.

Vogler und Mitarb. (231) berichteten, daß beim Menschen Hydroxyharnstoff die Pyrimidinsynthese vor der Bildung von Orotsäure blockiert.

Frenkel und Mitarb. (83, 84) nahmen an, daß Hydroxyharnstoff die Umwandlung von Ribonucleotiden zu Desoxyribonucleotiden blockiert. Die durch Hydroxyharnstoff hervorgerufene Megaloblastose beruht auf einer Störung der DNS-Synthese und einem Weiterlaufen der RNS-Synthese. Dieser Mechanismus führt zur Bildung vergrößerter Zellen mit erhöhter RNS-Konzentration (84).

In einem zellfreien System, das Desoxyribonucleotiden und DNS-Vorstufen enthält, hemmt Hydroxyharnstoff den Einbau von Thymidin- ^{14}C in DNS nicht (265).

Die Tatsache, daß Hydroxyharnstoff in einem zellfreien System, das DNS-Polymerase und die drei Desoxyribonucleotid Triphosphaten enthält, den Einbau von Thymidin in die DNS nicht hemmt, läßt vermuten, daß Hydroxyharnstoff nicht auf der Ebene der DNS-Polymerase wirkt (265). Eine Wirkung auf die Thymidylate-Kinase ist ebenfalls unwahrscheinlich, nachdem normale Phosphorylation von Thymidin in Anwesenheit von Hydroxyharnstoff beobachtet wurde (265). Untersuchungen zeigten auch, daß die Phosphorylation von Desoxyribonucleotid-Diphosphaten zu Triphosphaten durch ihre Kinasen normal stattfinden (2).

Fishbein und Carbone (77) nahmen an, daß Hydroxyharnstoff zu Hydroxylamin hydrolysiert wird, das dann Thioester spaltet, besonders Acetyl-Coenzym-A.

Es konnte beobachtet werden, daß der Zusatz von verschiedenen Desoxyribonucleosiden eine Schutzwirkung gegen Hydroxyharnstoff ausübt. Mohler (153) erzeugte mit Pyrimidin Desoxyribonucleosiden eine partielle Schutzwirkung bei den chinesischen Hamsterzellen, aber keine bei den Hela-Zellen. Der Zusatz der drei Desoxyribonu-

cleosiden 2'-desoxyadenosin, 2'-desoxyguanosin und 2'-desoxycytidin kann die Hemmung des Thymidineinbaus in die DNS teilweise aufheben (266).

Die inkomplette Aufhebung der Hydroxyharnstoff-Wirkung wurde auch von anderen Autoren beobachtet und stellt die Frage, ob Hydroxyharnstoff nicht doch an einer reduktiven Stufe wirkt (172, 259).

Die Hemmung der DNS-Synthese kann zu einer Akkumulation von Vorstufen führen. Diese Akkumulation produziert dann eine feed-back Hemmung der Ribonucleotide-Reduktase (140, 154). Young und Mitarb. (266) vermuteten, daß Hydroxyharnstoff auf der Stufe der Umwandlung von Ribonucleotiden zu Desoxyribonucleotiden wirkt.

Yarbro (260) nahm an, daß Hydroxyharnstoff mehr als einen Effekt hat.

Zackheim und Mitarb. (267) berichteten, daß Hydroxyharnstoff die Umwandlung von Cytidylsäure zu Desoxycytidylsäure hemmt und irreversibel das Enzym Protein B₂ des Ribonucleotid-Reduktase-Systems inhibiert.

Hydroxyharnstoff ist ein effektives Mittel in der Behandlung der myeloischen Leukämie (129, 130), der Polycythaemia vera (251) und des Melanoms (41).

III. PHARMAKOLOGIE.

Hydroxyharnstoff wird vom Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und gelangt schon nach kurzer Zeit aus dem Blut in die Körperflüssigkeiten (143). Nach oraler Applikation ist das Medikament auch im Liquor nachweisbar (143). Nach oraler Verabreichung erreicht das Medikament innerhalb von 2 Stunden Gipfelkonzentrationen im Serum (189, 214). Nach 24 Std. ist es im Serum nicht mehr nachweisbar (189, 214).

Die zytotoxische Wirkung hat in normalem Gewebe ihren Höhepunkt nach etwa 3 Std. erreicht. Nach 5 Std. sind keine toxischen Gewebsveränderungen mehr nachweisbar (143). Hydroxyharnstoff wird schnell

durch die Nieren ausgeschieden (131, 189, 214); ungefähr 80 % einer oralen Dosis kann innerhalb 24 Std. im Urin nachgewiesen werden (189). Eine kleine, aber dennoch signifikante Menge des Medikaments wird metabolisch zerstört (131, 214).

IV. WIRKUNG AUF PSORIASIS.

Im Jahr 1969 berichtete Yarbro (261) über die Besserung von 2 Psoriasis-Patienten, die mit Hydroxyharnstoff behandelt worden waren.

Kurz danach berichteten Yarbro und Leavell (263) über die schnelle pathologische und klinische Heilung bei einem Patienten, der nur über zwei Wochen hohe Dosen von Hydroxyharnstoff (1,5 g, zweimal am Tag) bekommen hatte. Nach 6 Monaten war immer noch kein Rezidiv festzustellen. 1970 berichteten dieselben Autoren (264) über die Hydroxyharnstoff-Behandlung bei einem 71jährigen Mann mit schwerer, 4 Jahre andauernder Psoriasis. Die Therapie wurde mit einer Dosis von 1 g täglich für zunächst 8 Tage begonnen. Dann wurde eine vorübergehende Leukopenie beobachtet. Das weiße Blutbild hat sich aber bis zum 18. Tag wieder normalisiert. Daraufhin wurde Hydroxyharnstoff weiter in der Dosierung von 0,5 g täglich verabreicht. Zu keiner Zeit zeigte der Patient Nausea, Erbrechen oder andere Nebenwirkungen.

Nach Beginn der Therapie hörte der Pruritus, den der Patient vorher gehabt hatte, sofort auf und die psoriatischen Läsionen sprachen geradezu dramatisch auf die Behandlung an. Mit jedem Tag konnte eine Abnahme der Schuppenbildung und des Erythems sowie Abflachung der Herde erkannt werden. Fissuren und Blutungen verschwanden. Zwei Wochen nach Beginn der Behandlung war die gesamte Hautoberfläche abgeheilt, außer einer Spur an den vorher schon zurückgebildeten Herden.

Eine 2 Wochen nach Therapiebeginn entnommene Biopsie zeigte eine deutliche Verdünnung der Epidermis von 50 auf 15 Zellschichten. In der Biopsie nach der Behandlung konnte keine Parakeratose, keine Akanthose, keine Mikroabzesse oder Zunahme von Mitosen mehr gesehen werden. Gleichzeitig wurde über 2 Frauen berichtet, die mit 0,5 g Hydroxyharnstoff täglich nach 4wöchiger Behandlung deutliche bzw.

geringe Besserung zeigten. Nach weiterer Behandlung während 4 bzw. 15 Wochen kam es zum völligen Verschwinden der Psoriasis. 35 bzw. 16 Wochen nach Behandlungsende waren die Patientinnen noch erscheinungsfrei. Außer der Leukopenie in einem Fall wurde keine Nebenwirkung beobachtet.

Im Jahre 1970 gaben Laevell und Yarbro (131) einen Gesamtbericht über Doppelblindversuche bei 10 Patienten, die wegen schwerer Psoriasis mit Hydroxyharnstoff behandelt wurden. Die Dauer des Versuchs betrug bei jedem Patient 8 Wochen, während derer jeder Patient jeweils für 4 Wochen Hydroxyharnstoff oder ein Placebo erhielt. Außer in einem Fall (Bericht 264) betrug die Dosierung 0,5 g zweimal täglich. Keine zusätzliche Therapie wurde angewandt. Weißes Blutbild, Hämoglobin, Thrombozyten und klinische Besserung wurden jede Woche kontrolliert. Von den 10 behandelten Fällen wurde ein Fall als unempfindlich für diese Therapie klassifiziert. Die restlichen 9 Patienten fühlten subjektiv eine Besserung durch die Therapie. Diese Besserungen wurden bei allen 9 Patienten durch klinische Beobachtungen und Biopsien bestätigt.

Mit dem Placebo zeigten 9 Patienten keine Besserung oder Veränderung der Krankheit. Der Patient, der mit dem Placebo Besserung zeigte, war derjenige, bei dem Hydroxyharnstoff keinen Effekt auf die Krankheit hatte. Dies führt zu der Frage, ob der Placebo mit dem Medikament verwechselt wurde. Nach Abschluß des Versuchs wurde Hydroxyharnstoff allen Patienten, die Besserung zeigten, weitergegeben. Die maximale Besserung wurde dann gewöhnlich nach 6 Wochen Therapie festgestellt. Nach Absetzen des Medikaments wurde kein Rebound-Phänomen beobachtet. Auch traten keine toxischen Manifestationen auf. Die Blutwerte (Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) veränderten sich wenig. Nach Hydroxyharnstoff zeigten die Biopsien in 9 Fällen eine Abnahme der Hyperkeratose, der Parakeratose, der mitotischen Bilder und der Dicke der Epidermis.

Rosten (189) gab 1971 eine kurzfristige Studie über die Behandlung von 12 therapieresistenten Fällen mit Hydroxyharnstoff. Er hielt die hämatologische Untersuchung und das Kontrollieren der Funktion der Leber und der Nieren für wichtig. Die Dosen betrugen 1,5 - 2,0 g täglich und die Behandlung dauerte 3 - 8 Wochen. Alle Fälle

wurden wöchentlich ausgewertet und laboratorisch kontrolliert. Von den 12 behandelten Fällen mußte die Behandlung bei 4 Fällen wegen Nebenwirkungen unterbrochen werden. Zwei Fälle zeigten keine Besserung, in 6 Fällen war die Behandlung erfolgreich. Bei diesen letzten 6 Fällen erfolgte die maximale Besserung nach 4 - 8 Wochen. Nach Absetzen des Medikaments fand in keinem Fall ein Rebound-Phänomen statt. Innerhalb 4 Wochen traten in allen Fällen Rezidive auf. Eine weitere Behandlung mit Hydroxyharnstoff brachte dann nach 3 - 5 Wochen den maximalen Effekt. Nebenwirkungen waren Müdigkeit (5 Fälle), Schwindel (3 Fälle), Mundgeschwüre (1 Fall) und Nasen- und Mastdarmblutung. Alle Nebenwirkungen verschwanden nach dem Abbrechen der Therapie. Rosten wies darauf hin, daß höhere Dosen als die, die von Laevell und Yarbrow vorgeschlagen worden waren, benötigt wurden, um Besserung herbeizuführen. Mit diesen höheren Dosen wurden die Nebenwirkungen auch eindeutiger. Stein und Mitarb. (214) beobachteten bei 10 Psoriatikern, die täglich 1,5 g Hydroxyharnstoff oral bekommen hatten, Besserungen nach 4 - 5 Wochen. Sie behandelten dann 4 Kranke, die Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch) hatten, mit Hydroxyharnstoff in oralen Dosen von 1 - 2 g/Tag. In allen Fällen ging die zum Teil schwere Symptomatik schon nach 3 - 7 Tagen weitgehend zurück. In 2 von 3 Fällen hatte ein Behandlungsabbruch ein Rezidiv zur Folge.

Samitz und Mitarb. (198) behandelten eine Frau ebenfalls erfolgreich mit Hydroxyharnstoff, die Psoriasis pustulosa generalisata hatte.

Die therapeutische Wirksamkeit des Medikaments bei Psoriasis pustulosa wird von Stein und Mitarb. (214) in einer Unterdrückung der Ausschüttung von polymorphkernigen Leukozyten über eine Herabsetzung ihrer Bildungsrate gesehen.

V. LOKALE ANWENDUNG VON HYDROXYHARNSTOFF.

Zackheim und Mitarb. (267) gaben einen Bericht über Doppelblindversuche bei 19 Psoriatikern an symmetrisch gelagerten Plaques. Dabei zeigten Aufbereitungen als Creme (10 % Öl-Wasser-Emulsion) bei Dauerokklusion gute Wirkung. Wenn die Okklusion jedoch über Nacht benutzt wird, ist der Effekt der 10 %igen und 15 %igen Hydroxyharnstoff-Creme nur wenig besser als der Effekt der Kontrollcreme.

Insgesamt wurden pro Fall innerhalb von zwei Wochen etwa 15 g Creme verwendet. Das entsprach etwa 1,5 g Wirkstoff, was bei voller Resorption einer Aufnahme von täglich etwa 100 mg entspricht.

Stärkere Konzentrationen von 25 % Hydroxyharnstoff führten in allen Anwendungsfällen zu toxischen Erscheinungen. Die ausgeprägteste Veränderung von behandelten Herden war eine Abnahme der Epidermisdicke auf weniger als die Hälfte der Dicke der Kontrollherde. Ein normal aussehendes Stratum granulosum erschien wieder und die Parakeratose verschwand, während die Kontrollseite zu diesem Zeitpunkt noch eine ausgeprägte Parakeratose ohne keratohyaline Granula zeigte. Andere Herde wiesen nur eine leichte Abnahme der Epidermisdicke und eine inkomplette Rückkehr zur normalen Keratinisation auf. Im Vergleich zu Kontrollbildern wurde eine mäßige bis ausgeprägte Abnahme der Zahl der Mitosen in der Epidermis festgestellt. In einigen Fällen wurde ein leichtes basales Ödem der Epidermis festgestellt. Eine geschrumpfte Epidermiszelle mit einem pyknotischen Kern in oder in der Nähe der Basalzellschicht wurde beobachtet. Sonst zeigte die Epidermis keine andere eindeutige Schädigung. Die zelluläre Infiltration des Coriums war vergleichbar der der Kontrollseite. Da nur die Anwendung unter Dauerokklusion gute Wirkung zeigt, ist lokaler Hydroxyharnstoff auf hospitalisierte Fälle beschränkt. Ein ermutigender Faktor liegt darin, daß nur 2 von 11 Patienten, die eine 10 %ige Hydroxyharnstoff-Creme unter Dauerokklusion bekamen, lokale Reizerscheinungen zeigten. Die Hydroxyharnstoff-Creme hat weitere Vorteile, weil sie geruchs- und farblos ist und die Haut nicht verfärbt.

VI. NEBENWIRKUNGEN.

Die Knochenmarkdepression ist die wichtigste toxische Erscheinung, die aus einer Behandlung mit Hydroxyharnstoff resultiert (131, 189). Leukopenie ist meist das erste und häufigste Zeichen einer Knochenmarkdepression (136, 214). Thrombozytopenie und Anämie, die weniger häufig auftreten, sind ohne vorhergehende Leukopenie selten (136). Die Knochenmarkdepression hört bei Absetzen der Therapie auf und die Hämatopoese setzt prompt wieder ein (129, 189). Dies scheint bei Patienten, denen Hydroxyharnstoff intermittierend gegeben wird, rascher vonstatten zu gehen als bei solchen, die es täglich erhalten (136). Bei niedrigen Dosen erfolgt ein selektiver Abfall der neutrophilen Granulozyten (214).

Knochenmarksmegaloblastose, eine Folge der Wirkung auf die DNS, wird oft zu Beginn der Behandlung beobachtet (136). Obgleich die auftretenden morphologischen Veränderungen denen der perniziösen Anämie ähneln, besteht offenbar kein Zusammenhang mit einem Mangel an Folsäure oder Vitamin B_{12} , da sie auch bei ausreichender Versorgung mit diesen Vitaminen auftreten können. Die Megaloblastose muß auch nicht von einer Anämie begleitet werden. Hydroxyharnstoff kann auch den Plasmaeisengehalt und die Fe-Utilisation der Erythrozyten beeinflussen, scheint aber die Lebenszeit der Erythrozyten nicht zu beeinflussen (136). Die Toxizität kann mit Dosen, die höher als 40 mg/kg/Tag liegen, eindeutig auftreten (214).

Hydroxyharnstoff ist teratogen (160). Ein Experiment mit *Saccharomyces* ergab, daß Hydroxyharnstoff an zwei mutierten Basenpaaren spezifische genetische Änderungen hervorrief (173).

Bei hohen Dosen wurden Störungen der Nierenfunktion beobachtet. Samuels und Howe (199) berichteten über signifikante Funktionshemmung der Nierentubuli und Abweichungen des spezifischen Gewichts des Urins und der Harnsäurewerte.

Versuche an Mäusen zeigten, daß Hydroxyharnstoff die DNS-Synthese der Haut hemmt (210).

Über hepatische, pulmonale und neurologische Toxizität wurde nicht berichtet.

VII. KONTROLLE WÄHREND DER THERAPIE.

Blutuntersuchungen (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten usw.) sollten während der Behandlung mit Hydroxyharnstoff einmal in der Woche durchgeführt werden (131, 189). Rosten (189) hält außerdem das Kontrollieren der Funktion der Leber und der Nieren für wichtig.

VIII. INDIKATIONEN.

Hydroxyharnstoff ist ein potenter Stoffwechsellinhibitor und sollte daher, wie Methotrexat, nur bei sonst resistenten Fällen unter sorgfältiger Beobachtung des weißen Blutbildes und anderer Parameter gegeben werden (131).

IX. KONTRAINDIKATIONEN.

Wie bei jedem Medikament, das über die Nieren ausgeschieden wird, sollte Hydroxyharnstoff bei Nierenkrankheiten oder -störungen mit Vorsicht angewandt werden. Das Medikament ist bei Patienten mit manifester Leukopenie, Thrombozytopenie oder schwerer Anämie kontraindiziert.

Da Hydroxyharnstoff teratogen wirkt, sollte es nicht Frauen oder Männern mit Kinderwunsch während der Behandlung gegeben werden (131).

X. ALLGEMEINE BEURTEILUNG.

Hydroxyharnstoff scheint effektiv zu sein in der Behandlung der Psoriasis. Es scheint auch, zumindest bei kurzer Therapiedauer, un-
toxisch zu sein (131).

Trotzdem bedarf die Frage noch der vollen Beantwortung, ob Hydroxy-
harnstoff im Vergleich zu den anderen Antimetaboliten weniger to-
xisch und selektiver wirksam ist.

Komplikationsmöglichkeit bei zukünftiger, wahlloser Anwendung an
vielen Patienten sind nicht auszuschließen (144). Es handelt sich
um eine neuartige, nicht um eine Standardtherapie (131).

Vergleiche zwischen Hydroxyharnstoff und Methotrexat und Langzeit-
behandlung mit Hydroxyharnstoff bei verschiedenen Dosierungen müs-
sen noch gemacht werden (131, 189).

III. TEIL: 2', 3', 5'-TRIACETYL-6-AZAUridIN.

I. WIRKUNGSWEISE.

Nach seiner intrazellulären Umwandlung zu 6-Azauridin-5'-Phosphat bewirkt 6-Azauridin, der Ribonucleosid von 6-Azauracil und ein Pyrimidin-Analog, einen hemmenden Effekt auf den de novo Weg der Biosynthese der Pyrimidin-Nucleotiden (168). Die primäre Wirkung von 6-Azauridin ist die kompetitive Hemmung des Enzyms Orotidin-5-phosphat-Decarboxylase (105, 108). Die Umwandlung von Orotidin-5-Phosphat zu UMP (Uridinmonophosphat oder Uridylsäure) wird somit blockiert.

6-Azauridin hat offenbar die Fähigkeit, einen selektiv destruktiven Effekt auf gewisse Arten von Leukämiezellen auszuüben, ohne definitive, toxische Effekte auf die normalen Zellen des Menschen zu bewirken (244).

Diese selektive Wirkung auf maligne Zellen existiert bei Hunden nicht, bei denen schwere und oft irreversible hämatopoetische Toxizitäten auftreten, bei Dosen, die 50 bis 100mal niedriger liegen als bei Dosen, die für Menschen noch untoxisch sind (106). Dieser Unterschied zwischen den beiden Spezies wird dadurch erklärt, daß die Leukozyten der Hunde, die im Gegensatz zu menschlichen Leukozyten hohe Konzentrationen von Orotidin-5-phosphat-Decarboxylase enthalten, den Weg der de novo Biosynthese von Pyrimidine bevorzugen. Ebenfalls haben die Leukozyten der Leukämie-Patienten eine 1- bis 6fache größere Fähigkeit, Orotidin-5-phosphat zu metabolisieren als normale Leukozyten (31).

Die Vorliebe dieser Zellen, den Weg der de novo Biosynthese von Pyrimidine zu benutzen, scheint gut mit ihrer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber der antimetabolischen Wirkung von 6-Azauridin zu korrelieren (32).

Im Gegensatz zu 6-Azauracil, das beim Menschen Neurotoxizität in Form von Schläfrigkeit und charakteristischen EEG-Veränderungen hervorruft (156, 246), führt 6-Azauridin nicht zu solchen Störungen, wenn es i.v. verabreicht wird (32). Bei oraler Gabe wird 6-Azauri-

din schlecht resorbiert. Außerdem besteht die Gefahr, daß das Medikament von den Mikroorganismen des Darmtraktes zu 6-Azauracil abgebaut wird (244). Um Infusionen oder häufige Injektionen zu vermeiden, suchte man nach einem Derivat von 6-Azauridin, das bei oraler Verabreichung schnell resorbiert und nicht zu 6-Azauracil abgebaut wird. Durch Acetylation der drei freien Hydroxylgruppen des Riboseanteils der Moleküle wurde 2', 3', 5'-triacetyl-Azauridin hergestellt. Es konnte gezeigt werden, daß dieses Derivat von 6-Azauridin nach oraler Gabe schnell resorbiert wird, ohne 6-Azauracil zu bilden (107).

Mit Triacetyl-6-Azauridin beobachteten Creasey und Mitarb. (49) dennoch dieselben neurotoxischen Symptome wie nach 6-Azauracil bei 5 Patienten. Diese Erscheinung führten sie aber auf Verunreinigung des Triacetyl-6-Azauridin durch freies 6-Azauridin zurück, das im Darm durch Bakterien abgebaut wird. Mit reineren Triacetyl-6-Azauridin Präparaten, die über 3 - 4 Wochen oral gegeben wurden, konnte Calabresi (31) bei keinem Patienten ein Anzeichen von Neurotoxizität feststellen.

Die metabolischen Effekte und die klinischen Veränderungen, die mit Triacetyl-6-Azauridin bei den Patienten mit malignen Krankheiten beobachtet wurden, sind vergleichbar denen, die durch gleiche Dosen von intravenösem 6-Azauridin hervorgerufen werden (49).

II. PHARMAKOLOGIE.

Triacetyl-6-Azauridin wird vom gastrointestinalen Trakt schnell resorbiert (49). Signifikante Blutspiegel werden über 8-Stunden-Intervalle zwischen zwei oralen Dosen erhalten (49).

Chromatographische Analysen des Urins nach der oralen Verabreichung von Triacetyl-6-Azauridin zeigten, daß das Hauptexkretionsprodukt Azauridin ist (etwa 80 %). Der Rest wird als Triacetyl-6-Azauridin (etwa 3 %) und 5'-monoacetyl-6-Azauridin (etwa 17 %) ausgeschieden (49). Die Ausscheidung geht schnell vor sich. Nach 24 Std. werden schon über 90 % ausgeschieden (49).

III. WIRKUNG AUF PSORIASIS.

Turner und Calabresi (222) behandelten 10 Patienten mit Triacetyl-6-Azauridin oral. Die initiale Dosis betrug 270 mg/kg/Tag. Nach 10 bis 20 Tagen wurden die Dosen auf 135 mg/kg/Tag reduziert. Zwei Patienten erhielten 70 mg/kg/Tag über mehrere Wochen. Die tägliche Dosis wurde in drei Portionen geteilt, und alle 8 Std. wurde eine Portion verabreicht.

Die Dauer der Behandlung richtete sich nach den klinischen Besserungen der Herde und betrug zwischen 10 Tagen und 7 Monaten. Nur bei einigen Patienten wurde die Therapie zwischendurch für 1 - 2 Wochen unterbrochen. Alle Patienten zeigten klinische Besserungen der Herde.

Die Wirkung des Medikaments setzte sofort ein. Am 2. Tag der Behandlung nahmen Erythema und Schuppung ab. Die schnellsten Besserungen wurden bei den 4 Patienten mit exfoliativer Erythrodermie beobachtet. Nach 7 - 10 Tagen Behandlung konnte bei diesen Patienten nur noch eine schwache dunkle Erythema erkannt werden. Von den 6 anderen Patienten mit Psoriasisherden wurden drei nach 2 bis 7 Monaten Behandlung klinisch vollständig geheilt. Bei den restlichen 3 Patienten verschwand nach einem Monat Behandlung die Hälfte der Herde. Die restlichen Herde zeigten ebenfalls Besserung. Trotz Weitergabe des Medikaments zeigten diese Patienten aber in den folgenden 1 - 3 Monaten keine Besserung mehr.

Die Therapie wurde bei 6 Patienten nach der Besserung abgebrochen. Bei 2 Patienten, davon einem mit exfoliativer Erythrodermie, wurde nach einem Monat noch kein Rezidiv festgestellt. Bei 4 Patienten kam es 2 Wochen nach Absetzen des Medikaments zum Rezidiv. Bei 2 Patienten ähnelten die neuen Herde den ursprünglichen, bei 2 Patienten waren sie leichter als die ursprünglichen.

Die Besserung der Psoriasis war am schnellsten mit Dosen von . . . 270 mg/kg/Tag. Sie ist langsamer mit 135 mg/kg/Tag, und bei 70 mg/kg/Tag konnte bei 2 Patienten keine Besserung herbeigeführt werden.

Der Pruritus nahm ab. Weder subjektive noch objektive Zeichen von Stomatitis, gastrointestinaler, renaler oder hepatischer Toxizität, von Hautulzeration oder Schädigung der Haarwurzeln wurden beobachtet.

Die Toxizität schien sich auf das hämatopoetische System zu beschränken. Eine leichte Anämie entstand bei den meisten Patienten und wurde durch Retikulozytopenie, verminderte Eisen-Utilisation und megaloblastische Veränderungen im Knochenmark charakterisiert. Diese Veränderungen waren schnell reversibel nach dem Absetzen des Medikaments und sie verbesserten sich sogar mit der Reduzierung der Dosis. Drei Patienten zeigten eine milde Leukopenie. Thrombozytopenie wurde nicht beobachtet.

Die Untersuchung der Biopsien bestätigte die klinische Besserung. 4 Tage nach dem Beginn der Behandlung erschien ein Stratum granulosum mit einem dünnen, normalaussehenden Stratum corneum. Bei den Patienten mit exfoliativer Erythrodermie normalisierte sich das Epidermis vollständig 10 bis 14 Tage nach Beginn der Therapie, während eine milde mononukleäre Infiltration des Coriums und die Dilatation der oberen Kapillaren persistierten.

Biopsieuntersuchungen während des ersten Monats der Behandlung zeigten eine Abnahme der Länge der dermoepidermalen Grenze. Das Str. corneum normalisierte sich, während die kapillare Dilatation und die zelluläre Infiltration persistierten.

Calabresi und Turner (32) gaben im Jahre 1966 wieder einen Bericht über die Behandlung der Psoriasis und der Mycosis fungoides mit Triacetyl-Azauridin. Sie benutzten dieselbe Dosierung wie die in ihrem letzten Bericht. Von 15 Patienten zeigten 8 eine komplette Remission, 4 eine weitgehende Besserung, 2 eine mäßige Besserung. Ein Patient hatte keine objektive Besserung.

Im Durchschnitt betrug die Zeit bis zur kompletten Remission 4 Wochen. Von den 8 Patienten, die klinisch geheilt wurden, behielten 2 ihre Remission für weniger als 2 Wochen, 4 Patienten für 8 Wochen nach Absetzen des Medikaments. 2 Patienten zeigten noch kein Rezidiv 14 bzw. 16 Wochen nach Beendigung der Therapie. Bei 2 von

den 6 Patienten, die Besserung zeigten, kam es nach Reduzierung der Dosis auf 70 mg/kg/Tag zur Exazerbation der Herde. Nach Erhöhen der Dosis trat Besserung wieder ein.

Von den 15 Patienten hatten 7 akute Arthritis Symptome. Diese Komplikation ließ mit Besserung der Hautsymptome nach. Der Patient, der auf die Therapie nicht ansprach, hatte eine gestörte intestinale Absorption. Kein Effekt des Medikaments am Knochenmark wurde bei ihm beobachtet. Es wurde geplant, eine intravenöse Therapie mit 6-Azauridin bei ihm zu versuchen.

Untersuchungen des Blutes, der Leber- und Nierenfunktionen, des Knochenmarks und der Hautbiopsien ergaben die gleichen Ergebnisse wie im letzten Bericht. Wahrscheinlich handelt es sich in den beiden Berichten zum Teil um dieselben Patienten.

Die Erhöhung des Serumeisens, eine der am frühesten erkennbaren Manifestationen der gestörten Erythropoese, ist ein wichtiger Kontrollfaktor während der Behandlung mit Triacetyl-6-Azauridin.

Vogler und Olansky (233) führten einen Doppelblindversuch über die Wirkung von Triacetyl-6-Azauridin in der Behandlung der Psoriasis. Eine Gruppe erhielt das Medikament in der Dosierung von 200 mg/kg/Tag sechs Wochen lang. Eine zweite Gruppe bekam ein Placebo. Patienten, die keine Besserung zeigten, wurden der jeweils anderen Gruppe zugeteilt (Studie A und B). Nach dem Doppelblindversuch wurden 11 Patienten mit einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag für 12 Wochen behandelt (Studie C). 9 Patienten wurden dann mit optimalen Dosen behandelt, die zwischen 32 mg/kg und 192 mg/kg lagen (Studie D).

22 Patienten beendeten die Studien A und B. Die Reaktion auf Triacetyl-6-Azauridin war bei 5 Patienten ausgezeichnet (vollständiges Verschwinden der Herde), bei 11 Patienten gut (75 %ige Besserung), bei 2 Patienten befriedigend (50 %ige Besserung). Ein Patient zeigte keine Besserung und 3 Patienten eine Verschlechterung.

Die Antwort auf das Placebo war in 2 Fällen gut, in 2 Fällen befriedigend; in einem Fall blieb der Zustand unverändert. In 17

Fällen kam es zu Verschlechterungen.

Die Reaktionen in Studie C waren einmal ausgezeichnet, 7mal gut und 3mal befriedigend. In Studie D zeigten 7 Patienten gute Besserung und 2 Patienten befriedigende Besserung. Von 6 Patienten mit Arthritis bekamen 2 eine Besserung.

Im allgemeinen kamen die Besserungen nach 2 Wochen Behandlung und blieben fünfeinhalb Wochen nach Beendigung der Therapie erhalten.

Eine leichte Depression des Knochenmarks war das einzige toxische Zeichen. In den ersten 5 Wochen fielen die Retikulozyten signifikant ab. Sie stiegen aber mit Reduzierung der Dosen wieder an. Es gab einen signifikanten Abfall der Hämoglobinkonzentration am Ende der 6. Woche. Im Durchschnitt betrug der Abfall 2,3 g/100 ml. Abnormitäten der Erythrozyten in Form von leichter Anisozytose, Hypochromie, Mikrozytose, Makrozytose und Sphärozytose wurden beobachtet. Eine Leukopenie wurde auch festgestellt. Die Leukozytenzahl blieb aber mit einer Ausnahme über $4000/\text{mm}^3$. Die Thrombozytenzahl blieb mit einer Ausnahme unverändert. Nausea kam bei 10 Patienten vor und verbesserte sich nach Reduzierung der Dosis. Drei Patienten beklagten sich über Schwindelgefühl. Zwei von ihnen hatten gleichzeitig eine Anämie, welches dieses erklären könnte.

Milstein und Mitarb. (147) führten einen Doppelblindversuch mit Triacetyl-6-Azauridin an 27 Psoriatikern. Die Dosierung betrug 125 mg/kg/Tag. Die Hälfte der Patienten erhielten das Medikament in den ersten 6 Wochen. Dann gingen sie auf das Placebo über. Die anderen Patienten erhielten Placebo und Medikament in umgekehrter Reihenfolge. 21 Patienten beendeten den Versuch.

18 von 21 Patienten, die Triacetyl-6-Azauridin bekamen, sprachen nach klinischen Gesichtspunkten gut bis ausgezeichnet auf das Medikament an. 2 Patienten hatten eine befriedigende Besserung und ein Patient zeigte keine Veränderung. Nach dem Placebo trat bei einem Patienten eine gute Besserung, bei einem anderen eine befriedigende auf. Die klinischen Erscheinungen blieben bei 5 Patienten unverändert und verschlechterten sich bei 14 Patienten.

Bei den meisten Patienten nahm die Schuppung nach einer Woche ab. Mäßige bis deutliche Besserungen traten nach 2 Wochen auf. Schwere Herde brauchten 4 bis 6 Wochen zur Besserung. Einige Patienten hatten 2 Wochen nach Beendigung der Therapie Rezidive, andere wurden weiter beobachtet und hatten noch 2 Monate nach Absetzen des Medikaments eine 80 %ige Besserung.

Zwei Nebenwirkungen wurden festgestellt: eine leichte Anämie und Symptome von Lethargie und Depression. Der periphere Blutabstrich zeigte eine normozytische, normochrome Anämie mit Anisozytose. 9 Patienten zeigten einen Hämatokritabfall auf 34 % bis 33 %, der zwischen der 2. und der 4. Woche einsetzte. Das weiße Blutbild und die Thrombozyten zeigten weder qualitativ noch quantitativ eine Veränderung. Der Hämatokritwert normalisierte sich 6 bis 8 Wochen nach Beendigung der Therapie. Bei 7 Patienten entwickelten sich Depression und Lethargie in der 4. oder 5. Woche. Diese Symptome verschwanden bei Reduzierung der Dosis um 25 %. Ein guter klinischer Effekt wurde trotzdem beobachtet. Einige Patienten beklagten sich über Müdigkeit und lethargische Gefühle während der Medikamenteneinnahme. Die Symptome gingen aber bei Herabsetzen der Dosis zurück. Es konnte festgestellt werden, daß Patienten, die nicht genug Flüssigkeit und Nahrung zu sich nahmen, besonders wenn sie älter waren oder in der Hitze arbeiteten, anfälliger für schwere Depressionen waren. Alle ZNS-Symptome waren reversibel innerhalb von 24 - 48 Std., nachdem die Dosis herabgesetzt, vermehrt Flüssigkeit genommen oder das Medikament abgesetzt wurde. Einige Patienten bemerkten eine Nausea, Emesis oder beides, was auf eine zu hohe initiale Dosis zurückzuführen war. Bei Patienten, die wegen ihres Gewichts mehr als 500 mg erhielten, verschwand die Nausea bei Reduzierung der Dosis um 25 %. Einige Patienten bekamen diese Symptome, wenn sie am Abend vorher Alkohol getrunken hatten.

Es ist zu bemerken, daß 3 Patienten, die depressive Symptome zeigten, sehr hohe Konzentrationen von Orotsäure-Orotidin im Urin hatten. Die Patienten, die keine depressiven Erscheinungen, aber gute klinische Besserung zeigten, hatten niedrigere Konzentrationen von Orotsäure-Orotidin im Urin. Man könnte vielleicht die Urinkonzentrationen von Orotsäure-Orotidin mit der Toxizität und den klinischen Effekten korrelieren. Bei einem Patienten entwickelte sich

eine Depression mit Anschwellen der Hände, Füße und Augen. Die Autoren vermuteten eine Allergie auf Triacetyl-6-Azauridin.

IV. NEBENWIRKUNGEN.

Die wichtigsten Nebenwirkungen werden am hämatopoetischen System beobachtet. Dabei werden vor allem die Erythrozyten betroffen. Eine leichte Anämie entsteht, die aber nach Absetzen des Medikaments wieder reversibel ist.

Die Leukozytenzahl nimmt zwar ab, bleibt aber meist am unteren Grenzwert. Die Thrombozytenzahl verändert sich nicht. Nausea kommt oft vor, ist aber mit einer Reduzierung der Dosis leicht zu behandeln.

ZNS-Symptome sollten eigentlich bei Triacetyl-6-Azauridin nicht auftreten, wurden aber von Milstein und Mitarb. (147) beobachtet.

Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, daß das Medikament Mutationen oder genetische Schädigungen verursacht (32). Es scheint, daß Triacetyl-6-Azauridin keine schweren Nebenwirkungen hervorruft, aber bevor eine endgültige Aussage gemacht werden kann, muß das Medikament mit Vorsicht an vielen Patienten und über einen längeren Zeitraum angewandt werden.

V. INDIKATIONEN.

Wie alle Antimetaboliten darf Triacetyl-6-Azauridin nur bei schwerer, sonst therapie-refraktärer Psoriasis angewandt werden.

VI. KONTRAINDIKATIONEN.

Das Medikament ist bei Frauen im generationsfähigen Alter kontraindiziert (233). Triacetyl-6-Azauridin konnte bei den Schweizer Albino Mäusen eine Schwangerschaft unterbrechen (200). Keine Wirkung wurde auf die Ovar festgestellt (200). Einmalige Dosen von 7,5 bis 15 g 6-Azauridin, die Frauen in der Frühschwangerschaft gegeben werden, rufen degenerative Veränderungen an den Chorionzotten hervor (234).

VII. ALLGEMEINE BEURTEILUNG.

Der Antimetabolit der Pyrimidin-Biosynthese scheint einen selektiven Effekt auf die psoriatischen Epidermiszellen auszuüben, ohne signifikante Toxizität auf normalem Gewebe zu verursachen. Triacetyl-6-Azauridin ist ein effektives Mittel zur Kontrolle der Psoriasis, wie die Versuche gezeigt haben.

Es liegen aber nur wenig Berichte vor, und ehe eine endgültige Wertung abgegeben werden kann, muß das Medikament weiter erprobt werden.

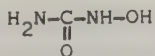
ZUSAMMENFASSUNG DES II. UND III. TEILS

(HYDROXYHARNSTOFF UND 2', 3', 5'-TRIACETYL-6-AZAUridIN)

In der Behandlung der Psoriasis erzielt man mit Methotrexat gute therapeutische Erfolge. Das Medikament bringt aber viele, z.T. schwere Nebenwirkungen, z.B. Leberschäden, mit sich. Auf der Suche nach anderen Zytostatica, die möglicherweise weniger schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, entdeckt man gute therapeutische Erfolge mit Hydroxyharnstoff und 2', 3', 5'-Triacetyl-6-Azauridin.

HYDROXYHARNSTOFF.

Hydroxyharnstoff ist eine farblose kristalline Substanz mit der Strukturformel:



Obwohl der zytostatische Wirkungsmechanismus von Hydroxyharnstoff noch nicht völlig aufgeklärt ist, kann doch mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß es sich um eine Einwirkung auf den DNS-Stoffwechsel handelt. Es kommt zu einer Hemmung der DNS-Synthese.

Pharmakologie:

Hydroxyharnstoff wird vom Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und gelangt schon nach kurzer Zeit aus dem Blut in die Körperflüssigkeiten. Nach oraler Applikation ist das Medikament auch im Liquor nachweisbar. Nach oraler Applikation erreicht das Medikament innerhalb von 2 Stunden Gipfelkonzentrationen im Serum. Nach 24 Std. ist es im Serum nicht mehr nachweisbar. Die zytostatische Wirkung hat im normalen Gewebe ihren Höhepunkt nach etwa 3 Std. erreicht. Nach 5 Std. sind keine toxischen Gewebsveränderungen mehr nachweisbar. Hydroxyharnstoff wird schnell über die Nieren ausgeschieden; ungefähr 80 % einer oralen Dosis können innerhalb 24 Std. im Urin nachgewiesen werden. Eine kleine aber dennoch signifikante Menge des Medikaments wird metabolisch zerstört.

Wirkung auf Psoriasis:

Es liegen nicht viele Erfahrungen über die Anwendung von Hydroxyharnstoff in der Behandlung auf Psoriasis vor. Das Medikament kann in einer Dosierung von 0,5 - 2,0 g täglich angewandt werden. Es kommt innerhalb von 4 - 8 Wochen zu einer Besserung der psoriatischen Herde, die klinisch und histologisch festgestellt werden kann. Rebound-Phänomene wurden nach Abbruch der Therapie nicht beobachtet, Rezidive sind jedoch zu erwarten. Die lokale Anwendung von 10 - 15 %iger Hydroxyharnstoff-Creme bei Dauerokklusion führt ebenfalls zur Besserung der Psoriasis. Auch hier kann die Besserung der psoriatischen Herde histologisch festgestellt werden.

Nebenwirkungen:

Die Knochenmark-Depression ist die wichtigste toxische Erscheinung. Leukopenie ist meist das erste und häufigste Zeichen. Thrombozytopenie und Anämie, die weniger häufig auftreten, sind ohne vorhergehende Leukopenie selten. Die Knochenmark-Depression hört nach Absetzen der Therapie auf.

Das Medikament hat eine teratogene und eine nephrotoxische Wirkung.

Über hepatische Toxizität wurde bisher nicht berichtet. Dies ist aber angesichts der wenigen Erfahrungen über das Medikament nicht ausgeschlossen.

Kontrollen während der Therapie:

Blutbild, Nierenfunktion und Leberfunktion sollen während der Therapie mit Hydroxyharnstoff kontrolliert werden.

Indikation:

Schwerste, sonst therapieresistente Psoriasisformen und -fälle.

Kontraindikationen:

Gravidität, Kinder, Erwachsene mit Kinderwunsch.

Nierenerkrankungen.

Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Lebererkrankungen.

2', 3', 5'-TRIACETYL-6-AZAURIDIN.

Nach seiner intrazellulären Umwandlung zu 6-Azauridin-5'-Phosphat bewirkt 6-Azauridin, der Ribonucleosid von 6-Azauracil und ein Pyrimidin-Analog, einen hemmenden Effekt auf den de novo Weg der Biosynthese der Pyrimidin-Nucleotiden. Die primäre Wirkung von 6-Azauridin ist die kompetitive Hemmung des Enzyms Orotidin-5-phosphat-Decarboxylase. Die Umwandlung von Orotidin-5-phosphat zu Uridinmonophosphat wird somit blockiert. 6-Azauridin hat offenbar die Fähigkeit, einen selektiv destruktiven Effekt auf gewisse Arten von Leukämiezellen auszuüben, ohne definitive, toxische Effekte auf die normalen Zellen des Menschen zu bewirken. Dieser Wirkungsunterschied wird dadurch erklärt, daß die Leukozyten der Leukämie-Patienten eine 1- bis 6fache größere Fähigkeit, Orotidin-5-phosphat zu metabolisieren, als normale Leukozyten haben. Die Vorliebe dieser Zellen, den Weg der de novo Biosynthese von Pyrimidin zu benutzen, scheint gut mit ihrer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber der antimetabolischen Wirkung von 6-Azauridin zu korrelieren.

Im Gegensatz zu 6-Azauracil, das beim Menschen Neurotoxizität in Form von Schläfrigkeit und charakteristischen EEG-Veränderungen hervorruft, führt 6-Azauridin nicht zu solchen Störungen, wenn es i.v. verabreicht wird. Bei oraler Gabe wird 6-Azauridin schlecht resorbiert. Außerdem besteht die Gefahr, daß das Medikament von den Mikroorganismen des Darmtraktes zu 6-Azauracil abgebaut wird. Um Infusionen oder häufige Injektionen zu vermeiden, suchte man nach einem Derivat von 6-Azauridin, das bei oraler Verabreichung schnell resorbiert und nicht zu 6-Azauracil abgebaut wird. Durch Acetylation der 3 freien Hydroxylgruppen des Riboseanteils der Moleküle wurde 2', 3', 5'-triacetyl-6-Azauridin hergestellt. Es konnte gezeigt werden, daß dieses Derivat von 6-Azauridin nach oraler Gabe schnell resorbiert wird, ohne 6-Azauracil zu bilden.

Pharmakologie:

Triacetyl-6-Azauridin wird vom gastrointestinalen Trakt schnell resorbiert. Signifikante Blutspiegel werden über 8-Stunden-Intervalle zwischen 2 oralen Dosen erhalten.

Chromatographische Analysen des Urins nach der oralen Verabreichung von Triacetyl-6-Azauridin zeigten, daß das Hauptexkretionsprodukt Azauridin ist (etwa 80 %). Der Rest wird als Triacetyl-6-Azauridin (etwa 3 %) und 5'-monoacetyl-6-Azauridin (etwa 17 %) ausgeschieden.

Die Ausscheidung geht schnell vor sich. Nach 24 Std. werden schon über 90 % ausgeschieden.

Wirkung auf Psoriasis:

In der Behandlung der Psoriasis kann das Medikament in einer Dosierung von 125 - 270 mg/kg Körpergewicht/Tag angewandt werden. Die Dosierung kann individuell angepaßt werden. Es kommt je nach Schwere der Herde innerhalb von 2 - 6 Wochen zur klinischen und histologischen Besserung. Nach Absetzen des Medikaments kommt es meist zum Rezidiv.

Nebenwirkungen:

Die wichtigsten Nebenwirkungen werden am hämatopoetischen System beobachtet. Dabei werden vor allem die Erythrozyten betroffen. Eine leichte Anämie entsteht, die aber nach Absetzen des Medikaments wieder reversibel ist. Die Leukozytenzahl nimmt zwar ab, bleibt aber meist am unteren Grenzwert. Die Thrombozytenzahl verändert sich nicht. Nausea kommt oft vor, ist aber mit einer Reduzierung der Dosis leicht zu behandeln. ZNS-Symptome sollen bei Triacetyl-6-Azauridin nicht auftreten. Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, daß das Medikament Mutationen oder genetische Schädigungen verursacht.

Es scheint, daß Triacetyl-6-Azauridin keine schweren Nebenwirkungen hervorruft, aber bevor eine endgültige Aussage gemacht werden

kann, muß das Medikament mit Vorsicht an vielen Patienten und über einen längeren Zeitraum angewandt werden.

Indikationen:

Wie alle Antimetaboliten darf Triacetyl-6-Azauridin nur bei schwerer, sonst therapierefraktärer Psoriasis angewandt werden.

Kontraindikationen:

Angesichts der Wirkung, der Nebenwirkungen und der Pharmakologie des Medikaments gelten für Triacetyl-6-Azauridin zumindest folgende Kontraindikationen:

Schwangerschaft oder Kinderwunsch.

Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Nierenkrankheiten.

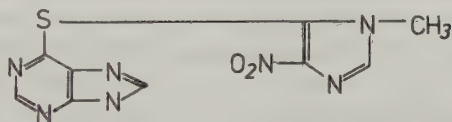
IV. TEIL: AZATHIOPRIN.

I. EINLEITUNG.

Unter den mannigfachen Ansichten über die Pathogenese der Psoriasis spielen immunologische Überlegungen in den letzten Jahren eine immer größere Rolle.

Aus diesen Überlegungen unternahmen eine Reihe von Autoren Versuche mit einer immunsuppressiven Therapie (30, 48, 72, 116, 146, 159, 243).

Dabei bietet sich vor allem Azathioprin als stärkstes Immunosuppressivum an (54, 115, 271). Azathioprin ist ein heterocyclisches Mercaptopurinderivat, indem ein substituierter Imidazolring an Stelle des Wasserstoffes der Sulhydrylgruppe tritt.



Der starke immunsuppressive Effekt von Azathioprin ermöglicht es, beim Menschen Organtransplantationen mit Erfolg durchzuführen. Als Ergebnis der neueren Immunologie können innere Erkrankungen erfolgreich behandelt werden, die zu den sogenannten Autoimmunkrankheiten zählen. Für den Dermatologen interessant waren die Erfolge beim echten Pemphigus, sowie beim viszeralem Erythematodes und der Infertilität (243).

Azathioprin wird unter den Antimetaboliten in der Gruppe der Purinantagonisten zusammen mit 6-Mercaptopurin eingestuft.

II. PHARMAKOLOGIE.

Azathioprin wird vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. Zehn Prozent werden unverändert im Urin ausgeschieden und 90 % werden zu 6-Mercaptopurin metabolisiert. Vom metabolisierten Anteil wird die Hälfte innerhalb 24 Stunden im Urin ausgeschieden. 6-Mercaptopurin wird dann zu 6-Mercaptopurin-Ribotid umgewandelt. Dies ist wegen seiner Strukturähnlichkeit mit Inosinsäure der aktive Agent, der mit den Enzymen der Guanyl- und Adenylsäure-Synthesen konkurriert. 6-Mercaptopurin-Ribotid hemmt auch die Synthese von 5-Phosphoribosylamin, einer Vorstufe der Inosinsäure (72).

Auf diese Weise wird die Formation der Nucleinsäure inhibiert (72).

Die Wirkung des Medikaments beginnt nach 2 bis 4 Tagen und erreicht nach 10 Tagen ihren Höhepunkt, wobei sie nach dem Absetzen noch mindestens 3 bis 4 Tage anhält (53). Etwa 50 % des Azathioprins werden binnen 24 Std. ausgeschieden (53).

III. WIRKUNG AUF PSORIASIS.

Corley und Mitarb. (48) berichteten im Jahre 1966 über die Azathioprin-Behandlung von 64 Patienten mit sog. Autoimmunkrankheiten, darunter einem Patienten mit Psoriasis und seropositiver Rheumatoide Arthritis. Die Besserung der Arthritis war fraglich, die der Psoriasis sicher. Hewitt und Mitarb. (116) gaben 1970 einen ausführlichen Bericht über Erfahrungen an 20 schwer erkrankten, mit Azathioprin behandelten Psoriasis-Patienten. Die initialen Dosen betrugen bei 12 Patienten 200 mg, bei 6 Patienten 100 mg und bei 2 Patienten 50 mg. Die Erhaltungsdosen wurden bei jedem Patient dem klinischen Effekt und der Toleranz angepaßt und variierten zwischen 50 mg und 200 mg. Bei 2 Patienten erreichten diese 250 mg und bei einer Patientin stiegen sie auf 450 mg während einiger Tage, gefolgt von einer vorübergehenden Leukopenie. Die Behandlungszeiträume schwankten zwischen 20 Tagen und 2 Jahren. Die Patienten wurden wöchentlich klinisch und hämatologisch überwacht. Bei 19 Patienten wurden Besserungen beobachtet. Der Beginn der Besserung erschien zwischen dem 7. Tag (minimum) und dem 2. Monat (maximum).

Im allgemeinen zeigte sich der Effekt nach 15 - 20 Tagen. Der maximale Effekt kam nach 1 bis 8 Monaten. Vier Typen der Besserung wurden festgestellt:

Typ 1: Vollständiges Verschwinden der Herde (4 Fälle).

Typ 2: Fast vollständiges Verschwinden der Herde (6 Fälle).

Typ 3: Weitgehende Besserung (bei dem Patienten mit erythrodermischer Psoriasis).

Typ 4: Keine Besserung (ein Fall).

Nach Absetzen des Medikaments kam es nach 2 Wochen bis einem Monat zum Rezidiv. Nur in einem Fall hielt die Besserung 6 Monate lang. Die Rezidive waren progressiv und ein Rebound-Phänomen wurde nicht beobachtet.

Die hämatologischen Nebenwirkungen waren häufig. Nur bei 3 Patienten wurde während der Behandlung keine Nebenwirkung festgestellt. Bei 14 Patienten trat eine Leukopenie ein (manchmal nach vorausgegangener Leukozytose von über 10 000 zu Beginn der Behandlung). Die Leukopenie war aber diskret und ging nicht unter 2500. Das Blutbild blieb mit 2 Ausnahmen unverändert. Eine Eosinophilie war häufig steigend von 6 % auf 8 %.

Eine Anämie wurde bei 5 Patienten beobachtet. Sie war leicht, mit einer Erythrozytenzahl von ungefähr 3 Millionen/mm³. Nach Abbrechen der Therapie verschwand die Anämie schnell. Nur in einem Fall verschlimmerte sie sich bis auf 1,7 Millionen und verschwand erst nach 3 Transfusionen von je 500 cm³. Dies war auch der einzig ernste hämatologische Zwischenfall.

Der Effekt von Azathioprin auf die Thrombozyten wurde überraschend oft beobachtet. Es kam zu einer mäßigen Thrombozytose, mit Ausnahme von 3 Fällen, bei welchen die Thrombozytenzahl 500 000 überstieg. In dem Fall, bei welchem es zu der schweren Anämie kam, wurde die Thrombozytose von einer schweren Thrombozytopenie gefolgt. Zwei Intoleranzfälle wurden beobachtet. Sie manifestierten sich plötzlich, wenige Minuten nach der Medikamenteneinnahme mit Nausea und Erbrechen.

Ein Patient bekam einen Herzinfarkt, der ohne weitere Komplikationen überwunden wurde.

Die Zwischenfälle waren also trotz ihrer Häufigkeit in der Regel gutartig. Sie führten aber oft zum Abbrechen der Therapie.

Mezzadra und Mitarb. (146) behandelten 20 Psoriatiker mit Azathioprin mit folgender Dosierung: an den beiden ersten Tagen eine Tablette zu 100 mg; am 3. und 4. Tag 2 Tabletten; am 5. und 6. Tag 3 Tabletten; anschließend über 12 Tage 4 Tabletten zu 100 mg am Tag. Die Behandlungsdauer betrug also 18 Tage. Ein optimaler Behandlungserfolg wurde bei 15 von 18 Patienten erreicht. 13 Patienten hatten eine mindestens sechsmonatige Remission. Bei 2 Patienten mußte die Behandlung wegen Unverträglichkeit (Magenschmerzen, Sodbrennen, blutig schleimige Durchfälle) abgebrochen werden.

Weitgasser (243) verabreichte Azathioprin an 66 Patienten mit hartnäckiger Psoriasis. Bei 4 Probanden mußte die Behandlung wegen Unverträglichkeitserscheinungen wie Brechreiz, Übelkeit, ungeklärtem Fieberanstieg nach Einnahme der Tabletten, abgebrochen werden. Bei einem Patienten mit psoriatischer Erythrodermie, der auf Methotrexat mit einer akuten Allergodermie reagiert hatte, trat schon nach wenigen Tagen der Azathioprin-Therapie eine akute Verschlimmerung mit exfoliativer Dermatitis an den Händen auf, die einen sofortigen Abbruch dieser Behandlung notwendig machte. (Es scheint also unbedingt erforderlich, in der Anamnese einer eventuellen Überempfindlichkeit gegenüber Methotrexat nachzugehen, um solche Patienten von einer Azathioprin-Behandlung auszuschließen.)

Bei 6 Diabetikern führte ein Anstieg der Blutzuckerwerte zum Abbruch der Therapie.

Die Dosierung erfolgte in den ersten 5 - 10 Wochen mit 2mal 50 mg Azathioprin, dann 2 - 5 Wochen einmal 50 mg, weitere 3 - 10 Wochen erhielten die Patienten zweimal wöchentlich 50 mg, während als Dauerbehandlung eine Tablette zu 50 mg wöchentlich gegeben wurde. Die Reduzierung der Dosis erfolgte entsprechend dem klinischen Verlauf der Erkrankung. Die Erscheinungsfreiheit sollte nicht zum Abbruch der Behandlung führen, sondern sich auf eine Minimaldosis

beschränken, wobei der Autor bei 2 Patienten auf eine halbe Tablette pro Woche zurückgegangen ist. Rezidive noch während der Therapie traten bei 18 Patienten auf. Nach der Behandlung kam es bei 22 Patienten innerhalb eines halben Jahres zum Rezidiv. Davon zeigten aber 4 nach einem Abbruch der Tablettenzufuhr bei einer Dosierung von einer Tablette täglich ein schweres Rezidiv innerhalb der nächsten Tage. Der Autor hat daher im Laufe der weiteren Beobachtung ein abruptes Absetzen vermieden und sich mit der Therapie entschlichen.

Völlige Erscheinungsfreiheit wurde bei 12 Patienten bei einer Dosierung von einer Tablette wöchentlich erreicht, wobei der Beobachtungszeitraum bereits die Jahresgrenze überschritten hat.

Bei einem Großteil war zu bemerken, daß die Besserung der Psoriasis-Effloreszenzen von oben nach unten erfolgte, d.h. daß die Veränderungen zuerst am Kopf schwanden, sich später am Oberkörper besserten und erst zum Schluß auch ein Rückgang an den Beinen nachgewiesen werden konnte.

Du Vivier und Mitarb. (72) behandelten 29 Psoriatiker mit Azathioprin. Die Dosierung betrug zuerst 100 mg täglich und stieg nach 2 Wochen auf etwa 200 mg täglich. Diese Dosierung wurde erhalten und erst reduziert, als eine Remission eintrat. Einige Patienten erhielten sogar 300 mg 6 Monate lang. Wenn keine Remission bei 300 mg eintrat, wurde die Therapie aufgegeben. Vor der Behandlung wurden Blutwerte und Leberfunktion (Bilirubin, Transaminase, alkalische Phosphatase, Gesamteiweiß, Albumine) kontrolliert. Weiter wurden eine Brustaufnahme, eine Urinanalyse und eine Leberbiopsie gemacht. Während der Behandlung wurden die Blutwerte monatlich kontrolliert und Leberbiopsien das erste Mal nach 6 Monaten und dann einmal jährlich verifiziert.

19 (= 66 %) von den 29 Patienten zeigten eine Besserung nach Azathioprin und von diesen 19 bekamen 3 kein Rezidiv 6 bzw. 9 Monate nach Absetzen des Medikaments. 13 Patienten zeigten 75 %ige bis 100 %ige Besserungen und blieben mit Erhaltungsdosen zwischen 75 mg und 200 mg täglich erscheinungsfrei. Ein Patient hatte eine nur 50 %ige Besserung.

Intoleranzsymptome wie Nausea, Durchfälle und Bauchschmerzen kamen bei 12 Patienten (= 41 %) vor. In den meisten Fällen verschwanden diese Beschwerden nach einigen Wochen. Die Autoren empfehlen, die Dosen herabzusetzen und dann wieder langsam zu erhöhen, falls die Symptome auftreten. Zwei Patienten beklagten sich über Störungen des Geschmackssinns.

12 Patienten (41 %) zeigten Makrozytose und erhöhte MCV- und MCHC-Werte. Ein Patient hatte eine Eisenmangel- und zugleich makrozytäre Anämie, die mit einer Eisentherapie und einer Reduktion der Azathioprindosis erfolgreich behandelt wurde.

Bei 10 Patienten kam zeitweise eine Leukopenie unter 3500 pro mm^3 während der Behandlung vor. Die Dosis muß dann reduziert werden oder das Medikament abgesetzt werden, bis das weiße Blutbild sich wieder normalisiert hat, was jeweils schnell geschah. Bei einem Patienten fiel die Leukozytenzahl auf $1600/\text{mm}^3$, wofür aber angeblich eine gleichzeitige Behandlung mit Allopurinol verantwortlich war. Allopurinol ist ein Xanthin-Oxydase-Hemmer, interferiert deshalb mit dem Metabolismus von Azathioprin und führt zu hohen Blutspiegeln des Azathioprins.

Thrombozytopenie kam nur bei einem Patienten vor, bei dem bekannt gewesen war, daß er eine Zirrhose gehabt hatte (wahrscheinlich als Folge einer Methotrexat-Behandlung). Die Azathioprin-Therapie wurde nach 10 Tagen abgebrochen, nachdem die Thrombozytenzahl auf $40\ 000/\text{mm}^3$ abfiel.

Die Leberfunktion wurde mit Hilfe von Leberfunktionstests und Leberbiopsien kontrolliert. Keine ernsthafte Störung konnte auf Azathioprin zurückgeführt werden. Nur zwei Fälle von minimaler Cholestase und 8 Fälle von minimaler portaler Fibrose wurden festgestellt.

Munro (159) berichtete über 29 Patienten, die mit Azathioprin behandelt worden waren. Es handelte sich wahrscheinlich um dieselben Patienten, über die er zusammen mit Du Vivier und Verbov (72) schrieb.

Für Caccialanza und Finzi (30) ist Azathioprin in einer Dosierung von 1,5 - 2 mg/kg/Tag über 20 aufeinanderfolgende Tage das beste Zytostaticum in der Behandlung der Psoriasis, wenn man von den Folsäureantagonisten absieht. Von ihren 72 Patienten zeigten 58 = 80,5 %) eine Besserung von über 75 %. Die Toleranz war immer sehr gut und in keinem Fall mußte die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

IV. NEBENWIRKUNGEN.

Als Nebenwirkungen während der Azathioprin-Behandlung werden Appetitlosigkeit, Übelkeit und Knochenmarkdepression angegeben. Diese hängen jedoch von der Höhe der Dosierung ab und können entweder durch die Reduktion dieser oder durch völliges Absetzen des Präparates behoben werden (243).

Die Frage, ob Chromosomenveränderungen bei einer Behandlung mit Azathioprin vorkommen, ist noch nicht eindeutig geklärt. Aufgrund der Beobachtungen im Tierversuch ist die Eventualität teratogener Schädigungen nicht auszuschließen (51).

Von den Immunologen der Organtransplantation wurde kein Fall von Ulzerationen der Haut oder Schleimhaut und von schwerer Knochenmarkdepression beschrieben (116).

Über Störungen der Leber, von denen einige zum Tode führten, nach Langzeitbehandlung mit Azathioprin und Corticosteroide wurde berichtet (116).

V. KONTROLLE WÄHREND DER THERAPIE.

Die Patienten von Hewitt und Mitarb. (116) wurden wöchentlich klinisch und hämatologisch überwacht.

Weitgasser (243) beobachtete eingehend den Krankheitsablauf durch ständige klinische Untersuchungen, die er mit eingehenden Laborkontrollen des Blutbildes, des Harns und Blutzuckers sowie der üblichen Eiweißlabilitätsproben wie Takata, Weltmann, Thymoltests und des Bilirubins sowie der Fermentreaktionen (OT, PT) verbunden

hat. Diese wurden zu Beginn wöchentlich, später in 2 - 4wöchigen Abständen vorgenommen.

Du Vivier und Mitarb. (72) kontrollierten vor der Behandlung Blutwerte und Leberfunktion (Bilirubin, Transaminase, alkalische Phosphatase, Gesamteiweiß, Albumine). Weiter wurden eine Brustaufnahme, eine Urinanalyse und eine Leberbiopsie gemacht. Während der Behandlung wurden die Blutwerte monatlich kontrolliert und Leberbiopsien das erste Mal nach 6 Monaten und dann einmal jährlich vorgenommen.

VI. INDIKATIONEN.

Als Indikation für eine Azathioprin-Behandlung gelten nach Du Vivier und Mitarb. (72):

1. Patienten, die häufige Behandlungen mit Teerbädern, UV- Bestrahlung und Lassar'scher Paste mit Dithranol in der Klinik benötigen.
2. Patienten, bei denen eine Krankenhausbehandlung versagt.
3. Patienten, die schon unter den toxischen Effekten von Methotrexat leiden oder bei denen die Methotrexat-Behandlung versagt hat.
4. Patienten, denen Corticosteroide von anderen Dermatologen verschrieben wurden.
5. Patienten mit exfoliativer und pustulöser Psoriasis.
6. Patienten, die durch ihre Krankheit sozial benachteiligt werden.

Es wird im allgemeinen empfohlen, Azathioprin nur bei älteren Patienten im guten Allgemeinzustand anzuwenden. Personen im zeugungsfähigen Alter sollen nur in besonderen Fällen dieser Behandlung zugeführt werden, wobei sie ausdrücklich darauf aufmerksam zu machen sind, daß während der Therapie und auch mindestens ein Jahr nachher weder eine Zeugung noch eine Gravidität eintreten soll (243).

VII. KONTRAINDIKATIONEN.

Als Kontraindikationen sind anzusehen:

- Gravidität.
- Infektionskrankheiten, Diabetes mellitus oder familiäre Carcinombelastung in der Anamnese (243).
- Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen, die auch nach Rückgang der Dosierung nicht schwinden (243).
- Leberkrankheiten (116).

VIII. ALLGEMEINE BEURTEILUNG.

Azathioprin wurde versucht, weil seine Anwendung nach Nierentransplantation gezeigt hatte, daß es bei Langzeitanwendung gut toleriert wird. Das Medikament stellt also nur einen Fortschritt in der Behandlung der Psoriasis dar, wenn die Langzeitkomplikationen nach seiner Anwendung wirklich seltener sind, als die nach der Anwendung von Methotrexat. Über 10 Jahre vergingen, bis Leberzirrhose nach Methotrexat festgestellt worden ist. Solange muß man also warten, bis man solche Komplikationen nach der Anwendung von Azathioprin ausschließen kann. Die Azathioprin-Behandlung der Psoriasis ist anscheinend nicht ohne Risiken. Eine Behandlung kann nur bei vorhergehender und begleitender Kontrolle durch Leberbiopsien durchgeführt werden. Ermutigend ist der fehlende pathologische Ausfall der Leberfunktionstests, wie er nach der Anwendung von Methotrexat beobachtet werden kann. Auf jeden Fall bleibt die Therapie mit Azathioprin eine Ausnahme-Therapie.

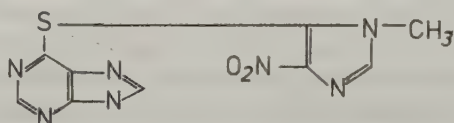
IX. ZUSAMMENFASSUNG VOM IV. TEIL.

AZATHIOPRIN IN DER BEHANDLUNG DER PSORIASIS.

Unter den mannigfachen Ansichten über die Pathogenese der Psoriasis spielen immunologische Überlegungen in den letzten Jahren eine immer größere Rolle. Aus diesen Überlegungen wurde eine immunsuppressive Therapie mehrfach in der Behandlung der Psoriasis eingesetzt.

Dabei bietet sich vor allem Azathioprin als stärkstes Immunsuppressivum an.

Azathioprin ist ein heterocyclisches Mercaptopurinderivat, indem ein substituierter Imidazolring an Stelle des Wasserstoffes der Sulhydrylgruppe tritt.



Azathioprin wird unter den Antimetaboliten in der Gruppe der Purinantagonisten zusammen mit 6-Mercaptopurin eingestuft.

Pharmakologie:

Azathioprin wird vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. Zehn Prozent werden unverändert im Urin ausgeschieden und 90 % werden zu 6-Mercaptopurin metabolisiert. Vom metabolisierten Anteil wird die Hälfte innerhalb 24 Std. im Urin ausgeschieden. 6-Mercaptopurin wird dann zu 6-Mercaptopurin-Ribotid umgewandelt. Dies ist wegen seiner Strukturähnlichkeit mit Inosinsäure der aktive Agent, der mit den Enzymen der Guanyl- und Adenylsäure-Synthesen konkurriert. 6-Mercaptopurin-Ribotid hemmt auch die Synthese von 5-Phosphoribosylamin, einer Vorstufe der Inosinsäure. Auf diese Weise wird die Formation der Nucleinsäure inhibiert.

Die Wirkung des Medikaments beginnt nach 2 bis 4 Tagen und erreicht nach 10 Tagen ihren Höhepunkt, wobei sie nach dem Absetzen noch mindestens 3 bis 4 Tage anhält. Etwa 50 % des Azathioprins werden binnen 24 Stunden ausgeschieden.

Wirkung auf Psoriasis:

Es liegen nicht viele Erfahrungen über die Anwendung von Azathioprin in der Behandlung der Psoriasis vor. Das Medikament kann in einer Dosierung von 50 - 200 mg/Tag gegeben werden. Bei schweren Fällen kann die Dosis noch gesteigert werden. Höhe und Dauer der Gabe der Erhaltungsdosen sollten dem klinischen Effekt und der Toleranz angepaßt werden.

Das Medikament führt in den meisten Fällen zur Besserung oder gar zum Verschwinden der Hauterscheinungen.

Nach Absetzen der Therapie kommt es in den meisten Fällen zum Rezidiv. Rezidive können sogar während der Behandlung auftreten.

Nebenwirkungen:

Als Nebenwirkungen während der Azathioprin-Behandlung können Appetitlosigkeit, Übelkeit und Knochenmarkdepression auftreten. Diese hängen jedoch von der Höhe der Dosierung ab und können entweder durch die Reduktion dieser oder durch völliges Absetzen des Präparates behoben werden.

Die Frage, ob Chromosomenveränderungen bei einer Behandlung mit Azathioprin vorkommen, ist noch nicht eindeutig geklärt. Teratogene Schädigungen sind nicht auszuschließen.

Störungen der Leber, von denen einige zum Tode führten, nach Langzeitbehandlung mit Azathioprin und Corticosteroide sind bekannt.

Indikationen:

Wegen der möglichen Nebenwirkungen darf Azathioprin nur bei schwerer, sonst therapierefraktärer Psoriasis angewandt werden.

Kontraindikationen:

Angesichts der Wirkungsweise, der Nebenwirkungen und der Pharmakologie des Medikaments gelten zumindest folgende Kontraindikationen:

- Gravidität oder Kinderwunsch.
- Infektionskrankheiten, Diabetes mellitus oder familiäre Carcinombelastung in der Anamnese.
- Leberkrankheiten.
- Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen, die auch nach Rückgang der Dosierung nicht schwinden.

GESAMTE ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der vorhandenen Literatur werden Erfahrungen über die Anwendung von Zytostatica und Immunsuppressiva in der Behandlung der Psoriasis gesammelt. Dabei stellt es sich heraus, daß Methotrexat zur Zeit am meisten angewandt wird. Die beiden Zytostatica Hydroxymethotrexat und 2', 3', 5-triacetyl-6-Azauridin sind in der Behandlung der Psoriasis noch in der Phase der Erprobung, weshalb man zur Zeit noch keine endgültige Beurteilung über sie geben kann. Das gleiche gilt für das Immunsuppressivum Azathioprin. Der Versuch mit Immunsuppressiva stammt aus immunologischen Überlegungen über die Pathogenese der Psoriasis. Azathioprin bietet sich dabei als stärkstes Immunsuppressivum an.

I. METHOTREXAT.

Infolge der Strukturähnlichkeit mit Folsäure wird Methotrexat an Folsäurereduktase gebunden und hemmt deshalb dieses Enzym. Die Bindung der Folsäurereduktase verhindert die Bildung von Tetrahydrofolsäure (FH_4). Für die Bildung der nachfolgenden Derivate, die als Koenzyme bei der Übertragung von Kohlenstofffragmenten fungieren, steht FH_4 deshalb nicht zur Verfügung. Die Hemmung der Bildung von FH_4 und seinen Derivaten führt u.a. zur Hemmung der Synthese von Thymin und Purin, die als Bausteine für die Nucleotiden der DNS und RNS nötig sind. Im allgemeinen wird heute angenommen, daß die Verhinderung der Thymidinsäuresynthese die primäre Ursache für den Zelltod und die reduzierte Teilungsrate nach Methotrexat darstellt.

Methotrexat wird schnell aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Die Absorption ist jedoch unvollständig und variabel (30 - 60 %). Die Plasma-Halbwertszeit beträgt nach oraler Gabe 2 - 3 Std., nach i.v. Gabe weniger als eine Stunde. 85 % des verabreichten Methotrexats werden durch die Nieren und 15 % über die Galle mit dem Stuhl ausgeschieden. Große Mengen von Methotrexat werden relativ schnell durch die Nieren ausgeschieden. Kleine Dosen von Methotrexat werden an die Zellen gebunden und werden in den nächsten Tagen nur sehr wenig im Urin ausgeschieden. Hierin liegt vermutlich die Ursache dafür, daß wiederholt verabreichte kleinere Dosen beim Menschen to-

xisch sind, während einmalige große Dosen toleriert werden.

Der selektive Effekt von Methotrexat auf die psoriatische Haut könnte auf 2 Faktoren zurückgeführt werden:

1. Erhöhter Prozentsatz psoriatischer Zellen in der gegen Methotrexat empfindlichen Phase des Zellzyklus (S-Phase).
2. Erhöhte Empfindlichkeit der einzelnen krankhaften Zellen gegenüber Pharmaka.

In der Behandlung der Psoriasis wird Methotrexat meist in einer Dosis von 25 - 50 mg einmal wöchentlich gegeben. Die optimale Dosierung ist aber von Fall zu Fall unterschiedlich. Ebenfalls können die Intervalle zwischen den einzelnen Gaben auf 10, 12, 14 oder 20 Tage gestreckt werden. Die Triple-Therapie, bei der in 12stündigem Intervall 3 kleine Dosen (2,5 - 7,5 mg) einmal wöchentlich gegeben werden, basiert auf der Überlegung, die Methotrexat-Gaben dem Mitose-Rhythmus der psoriatischen Epidermiszellen anzupassen. Bei Besserung oder Heilung der Hauterscheinungen wird im allgemeinen eine Erhaltungsdosis von 12,5 bis 20 mg pro Woche gegeben, weil sonst Rezidive auftreten können. In der Behandlung der Psoriasis braucht Methotrexat mit keinem anderen Mittel kombiniert zu werden.

Methotrexat kann oral, i.m. oder i.v. gegeben werden.

Die lokale Anwendung von Methotrexat konnte bisher nicht erfolgreich eingesetzt werden.

Die Hemmung der Folsäurereduktase ist sowohl für die therapeutische als auch für die toxische Wirkung von Methotrexat verantwortlich. Die Nebenwirkungen sind besonders an den schnell proliferierenden Geweben zu erwarten wie z.B. an Knochenmark, der gastrointestinalen Schleimhaut, fetalem Gewebe und den Gonaden. Bei Langzeitbehandlung können Leberschäden auftreten. Die Nebenwirkungen können wie folgt eingeteilt werden:

1. Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie.

Häufung bakterieller Infektionen. Gefahr der Entstehung bös-

artiger Tumore.

Stomatitis, gastrointestinale Ulzerationen.

Alopecie.

Hautulzerationen, -erosionen, Photosensibilisierung.

2. Teratogene und mutagene Wirkungen.

3. Lebertoxizität: fettige Infiltration, portale Fibrose, Zirrhose.

4. Intoleranzsymptome: Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit.

Als Indikationen für eine Methotrexat-Therapie gelten nur schwerste, sonst therapierefraktäre Psoriasisformen und -fälle.

Kontraindikationen:

- Gravidität, Kinder, Erwachsene mit Kinderwunsch.
- Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.
- Lebererkrankungen.
- Magen- und Duodenalulzera.
- Nierenerkrankungen.
- Schlechter Allgemeinzustand.

Vor und während der Methotrexat-Therapie müssen Blutbild, Nieren- und Leberfunktionen laufend kontrolliert werden. Eine Leberbiopsie muß in 6monatigen Intervallen durchgeführt werden.

II. HYDROXYHARNSTOFF.

Obwohl der zytostatische Wirkungsmechanismus von Hydroxyharnstoff noch nicht völlig aufgeklärt ist, kann doch mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß es sich um eine Einwirkung auf den DNS-Stoffwechsel handelt. Es kommt zu einer Hemmung der DNS-Synthese.

Hydroxyharnstoff wird vom Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert. Nach oraler Applikation erreicht das Medikament innerhalb von 2 Std. Gipfelkonzentrationen im Serum. Nach 24 Std. ist es im Serum nicht mehr nachweisbar. Hydroxyharnstoff wird schnell über die Nieren ausgeschieden; ungefähr 80 % einer oralen Dosis kann innerhalb 24 Std. im Urin nachgewiesen werden. Eine kleine, aber dennoch sig-

nifikante Menge des Medikaments wird metabolisch zerstört.

Hydroxyharnstoff kann in einer Dosierung von 0,5 - 2,0 g täglich angewandt werden. Es kommt innerhalb von 4 - 8 Wochen zu einer Besserung der psoriatischen Herde, die klinisch und histologisch festgestellt werden kann. Rebound-Phänomene wurden nach Abbruch der Therapie nicht beobachtet, Rezidive sind jedoch zu erwarten. Die lokale Anwendung von 10 - 15 %iger Hydroxyharnstoff-Creme bei Dauerokklusion führt ebenfalls zur Besserung der Psoriasis.

III. 2', 3', 5'-TRIACETYL-6-AZAURIDIN.

Nach seiner intrazellulären Umwandlung zu 6-Azuridin-5'-Phosphat bewirkt 6-Azuridin, der Ribonucleosid von 6-Azuracil und ein Pyrimidin-Analog, einen hemmenden Effekt auf den de novo Weg der Biosynthese der Pyrimidin-Nucleotiden. Die primäre Wirkung von 6-Azuridin ist die kompetitive Hemmung des Enzyms Orotidin-5'-Phosphat-Decarboxylase. Die Umwandlung von Orotidin-5'-Phosphat zu Uridin-monophosphat wird somit blockiert.

Bei oraler Gabe wird 6-Azuridin schlecht resorbiert. Durch Acetylation der 3 freien Hydroxygruppen des Riboseanteils der Moleküle wurde 2', 3', 5'-triacetyl-6-Azuridin hergestellt. Es konnte gezeigt werden, daß dieses Derivat von 6-Azuridin nach oraler Gabe schnell resorbiert wird, ohne 6-Azuracil, das beim Menschen Neurotoxicität in Form von Schläfrigkeit und charakteristischen EEG-Veränderungen hervorruft, zu bilden. Triacetyl-6-Azuridin wird vom gastrointestinalen Trakt schnell resorbiert. Signifikante Blutspiegel werden über 8 Std. Intervalle zwischen 2 oralen Dosen erhalten. Die Ausscheidung geht schnell vor sich. Nach 24 Std. werden schon über 90 % ausgeschieden. In der Behandlung der Psoriasis kann das Medikament in einer Dosierung von 125 - 270 mg/kg Körpergewicht/Tag angewandt werden. Die Dosierung kann individuell angepaßt werden. Es kommt je nach Schwere der Herde innerhalb von 2 - 6 Wochen zur klinischen und histologischen Besserung. Nach Absetzen des Medikaments kommt es meist zum Rezidiv.

IV. AZATHIOPRIN.

Azathioprin wird unter den Antimetaboliten in der Gruppe der Purinantagonisten zusammen mit 6-Mercaptopurin eingestuft. Das Medikament wird vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. 10 % werden unverändert im Urin ausgeschieden und 90 % werden zu 6-Mercaptopurin metabolisiert. Vom metabolisierten Anteil wird die Hälfte innerhalb 24 Std. im Urin ausgeschieden. 6-Mercaptopurin wird dann zu 6-Mercaptopurin-Ribotid umgewandelt. Dies ist wegen seiner Strukturähnlichkeit mit Inosinsäure der aktive Agent, der mit den Enzymen der Guanyl- und Adenylsäure-Synthesen konkurriert. 6-Mercaptopurin-Ribotid hemmt auch die Synthese von 5-Phosphoribosylamin, einer Vorstufe der Inosinsäure. Auf diese Weise wird die Formation der Nucleinsäure inhibiert.

Die Wirkung des Medikaments beginnt nach 2 bis 4 Tagen und erreicht nach 10 Tagen ihren Höhepunkt, wobei sie nach dem Absetzen noch mindestens 3 bis 4 Tage anhält. Etwa 50 % des Azathioprins werden binnen 24 Std. ausgeschieden.

Azathioprin kann in einer Dosierung von 50 - 200 mg/Tag gegeben werden. Bei schweren Fällen kann die Dosis noch gesteigert werden. Höhe und Dauer der Gabe der Erhaltungsdosen sollten dem klinischen Effekt und der Toleranz angepaßt werden.

Nach Absetzen des Medikaments kommt es in den meisten Fällen zum Rezidiv. Rezidive können sogar während der Therapie auftreten.

Da Hydroxyharnstoff, 2', 3', 5'-triacetyl-6-Azauridin und Azathioprin Antimetaboliten sind, werden grundsätzlich bei der Anwendung dieser Medikamente die Nebenwirkungen, die beim Methotrexat auftreten, auch erwartet. Leberschäden werden bei der Anwendung von Hydroxyharnstoff und Triacetyl-6-Azauridin bis jetzt nicht beobachtet. Weil aber die Lebertoxizität erst bei der Langzeitbehandlung mit Methotrexat auftritt, ist eine derartige Nebenwirkung bei Hydroxyharnstoff und Triacetyl-6-Azauridin angesichts der wenigen Erfahrung über die Langzeitbehandlung mit diesen Medikamenten nicht ausgeschlossen. Leberschäden nach Langzeitbehandlung mit Azathio-

prin und Corticosteroide sind bekannt. Hydroxyharnstoff soll außerdem noch eine nephrotoxische Wirkung haben.

Für Hydroxyharnstoff, Triacetyl-6-Azauridin und Azathioprin gelten dieselben Kontraindikationen und Indikationen wie für Methotrexat. Blutbild, Leber- und Nierenfunktionen müssen bei der Anwendung aller vier Medikamente laufend kontrolliert werden.

V. ALLGEMEINE BEURTEILUNG.

Methotrexat ist zweifellos ein effektives Mittel zur Behandlung der Psoriasis. Es führt bei 90 % der Patienten zur Besserung der psoriatischen Herde und ist die Therapie der Wahl bei den schweren Formen der Psoriasis, die nicht anders zu beherrschen sind und die eine Gefahr für den allgemeinen Zustand der Patienten darstellen. Die Methotrexatwirkung reicht über die Anwendungszeit nicht hinaus und es kommt fast immer zum Rezidiv. Der Behandlungserfolg muß deshalb mit Erhaltungsdosen beibehalten werden, was heißt, daß Methotrexat die Psoriasis nicht kausal heilt. Die Therapie mit Methotrexat ist auch nicht gefahrlos. Die Indikationen müssen streng gestellt, die Kontraindikationen genau berücksichtigt und die Kontrollen regelmäßig durchgeführt werden.

Hydroxyharnstoff, Triacetyl-6-Azauridin und Azathioprin scheinen effektiv zu sein in der Behandlung der Psoriasis, ohne signifikante Toxizität hervorzurufen. Es liegen aber noch zu wenig Erfahrungen über die Anwendung dieser Medikamente vor und die Frage, ob sie im Vergleich zu Methotrexat weniger toxisch und selektiver wirksam in der Behandlung der Psoriasis sind, bedarf noch der vollen Beantwortung. Besonders die Frage über die Toxizität dieser Medikamente bei Langzeitbehandlungen ist noch völlig offen. Diese Medikamente müssen noch weiter erprobt werden und Vergleiche zwischen ihnen und Methotrexat müssen noch angestellt werden.

LITERATURVERZEICHNIS.

- (1) Ackermann, W.W.; V.R. Potter. Enzyme Inhibition in relation to chemotherapy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 72, 1 - 9 (1949).
- (2) Adams, R.L.P.; J.G. Lindsay. Hydroxyurea, reversal of inhibition and use as a cellssyndronizing agent. J. Biol. Chem., 242, 1314 - 1317 (1967).
- (3) Allison, J.. Methotrexate and smallpox vaccination. Lancet, 2, 1250 (1968).
- (4) Alvarez Lovell, L. Tratamiento del Psoriasis con Methotrexat. Actas dermo-sif., 49, 521 - 531 (1968).
- (5) Amblard, P.; P. Dugois; R. Imbert; J.P. Fillon; J. Martel. A propos de deux accidents survenus au cours de traitements généraux par le méthotrexate. Bull. Soc. franc. Derm. Syph., 78, 85 - 87 (1971).
- (6) Auerbach, R.. Parenteral vs oral folic acid antagonist. Arch. Derm., 90, 553 - 557 (1964).
- (7) Badanoiu, A.; M. Haisuc; L. Balus; A. Coser. Veränderung der Serumphosphoglycoisomerase (SPGI) während der Psoriasis-Behandlung mit Methotrexat. Derm. Mschr., 158, 282 - 287 (1972).
- (8) Baker, H.. Intermittent high dose oral Methotrexattherapy in psoriasis. Brit. J. Derm., 82, 65 - 69 (1970).
- (9) Baker, H.; M.G.C. Dahl. Methotrexate and the liver. Brit. J. Derm., 81, 465 - 467 (1969).
- (10) Barich, L.L.; J. Schwarz; D. Barich. Oral Methotrexate in mice: a co-carcinogenesis as well as an antitumor agent to methylcholanthrene-induced cutaneous tumor. J. Invest. Derm., 39, 615 - 619 (1962).
- (11) Belisario, J.C.. Topische Behandlung von Basaliomen am Ohr mit cytostatischen Salben. Hautarzt, 18, 66 (1967).
- (12) Berenbaum, M.D.; I.N. Brown. The effect of delayed administration of folinic acid on immunological inhibition by methotrexate. Immunology, 8, 251 (1965).
- (13) Berge, G.; A. Lindquist; H. Rorsman et al. Liver biopsy in psoriasis. Brit. J. Derm., 82, 250 - 253 (1970).

- (14) Bering, F.. Zum Psoriasis Problem. *Hautarzt*, 8, 73 - 75 (1950).
- (15) Berlin, N.I.; D. Rall; J.A.R. Mead; E.J. Freireich; F.J. Van Scott; R. Hertz; M.B. Lipsett. Folic acid antagonists, effects on the cell and the patient. *Ann. Intern. Med.*, 59, 931 - 956 (1963).
- (16) Berman, L.; A.R. Axelrod; E.D. Von Der Heide; E.A. Sharp. Use of a folic acid antagonist in chronic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 19, 127 - 133 (1949).
- (17) Bertalanffy, F.D.; K.P. Nagy. Mitotic activity and renewal rate of the epithelial cells of human duodenum. *Acta Anat.*, 45, 362 - 370 (1961).
- (18) Bertino, J.R.. The mechanism of action of the folate antagonists in man. *Cancer Res.*, 23, 1286 - 1306 (1963).
- (19) Bertino, J.R.; B.M. Simmons; D.M. Donohue. Studies on the mechanism of resistance to the folic acid antagonists. *Clin. Res.*, 9, 157 (1961).
- (20) Bertino, J.R.; B.M. Simmons; D.M. Donohue. Distribution and properties of dihydrofolic acid reductase in guinea pig tissues. *Fed. Proc.*, 21, 476 (1962).
- (21) Biro, L.; R. Carriere; L. Frank; S. Minkowitz; P. Petrou. Morphologic changes induced by methotrexate. *J. Invest. Derm.*, 48, 429 - 437 (1967).
- (22) Black, R.L.; W.M. O'Brien; E.J. Van Scott et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. *J.A.M.A.*, 189, 743 - 747 (1964).
- (23) Bläker, F.; K. Fischer; G. Nandbeck. Quantitative Analysen der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) während cytostatischer Behandlung. *Dtsch. med. Wschr.*, 91, 2259 - 2262 (1966).
- (24) Borrie, P.F.; T.W.E. Robinson; I.B. MacKay. The treatment of psoriasis with methotrexate. *Brit. J. Derm.*, 79, 73 - 77 (1967).
- (25) Borsa, J.; G.F. Whitmore. Studies relating to the mode of action of methotrexate: II. Studies on sides of actions in L-cells in vitro. *Molec. Pharmacol.*, 5, 303 - 317 (1969).
- (26) Borsa, J.; G.F. Whitmore. Studies relating to the mode of action of methotrexate: III. Inhibition of thymidylate synthetase in tissue culture cells and in cell-free systems. *Molec. Pharmacol.*, 5, 318 - 332 (1969).

- (27) Braun-Falco, O.; G. Burg. Cytostatica und Immunsuppressiva in der Dermatologie. *Der Hautarzt*, 21, 391 - 397 (1970).
- (28) Bruce, W.R.; B.E. Meeker; F.A. Valeriote. Comparison of the sensitivity of normal hematopoietic and transplanted lymphoma colony-forming cells to chemotherapeutic agents administered in vivo. *J. Nat. Cancer Inst.*, 37, 233 - 245 (1966).
- (29) Burchenal, J.H.; G.B. Waring; R.R. Ellison; H.C. Reilly. A simple methode for determination of levels of amethopterin in blood and urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 78, 603 - 606 (1951).
- (30) Caccialanza, P.; A.F. Finzi. Clinical and experimental investigations on the effects of cytostatic drugs in psoriasis. *Ital. Gen. Rev. Dermatol.*, 11/1, 37 - 46 (1974).
- (31) Calabresi, P.. Current status of clinical investigations with 6-Azauridine, 5-Iodo-2'-deoxyuridine and related derivatives. *Cancer Res.*, 23, 1260 - 1267 (1963).
- (32) Calabresi, P.; R.W. Turner. Beneficial effects of triacetyl-Azauridine in psoriasis and mycosis fungoides. *Ann. Int. Med.*, 64, 352 - 371 (1966).
- (33) Calabresi, P.; A.D. Welch. Chemotherapy of neoplastic diseases. *Ann. Rev. Med.*, 13, 147 - 202 (1962).
- (34) Calnan, J.; A. Davies. The effects of Methotrexate (Amethopterin) on wound healing: an experimental study. *Brit. J. Cancer*, 19, 505 (1965).
- (35) Caron, G.A.. Methotrexate, a calculated risk. *Arch. Derm.*, 99, 627 (1969).
- (36) Charache, S.; P.T. Condit; S.R. Humphreys. Studies on the folic acid vitamins. IV. The persistence of Amethopterin in mammalian tissues. *Cancer*, 13, 236 - 240 (1960).
- (37) Cipriano, A.P.; L.M. Selsky; J.R. Bertino. Failure of leucovorin "rescue" in methotrexate treatment of psoriasis. *Arch. Derm.*, 101, 651 - 652 (1970).
- (38) Ciremele, D.; A. di Silverio. Osservazioni sull'impiego di alleni citostatici nello terapia della psoriasi. *Minerva Derm.*, 47, 223 - 226 (1972).
- (39) Clarysse, A.M.; W.J. Cathey; G.E. Cartwright et al. Pulmonary disease complicating intermittent therapy with Methotrexate. *J.A.M.A.*, 209, 1861 - 1864 (1969).

- (40) Coe, R.O.; F.E. Bull. Cirrhosis associated with Methotrexate treatment of psoriasis. *J.A.M.A.*, 206, 1515 - 1520 (1968).
- (41) Cole, D.R.; G.L. Beckloff; L.M. Rousselot. Hydroxyurea in cancer chemotherapy preliminary report. *New York J. Med.*, 65, 2132 - 2136 (1965).
- (42) Colsky, J.; E.M. Greenspan; T.N. Warren. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. *Arch. Path.*, 59, 198 - 206 (1955).
- (43) Condit, P.T.. Studies on the folic acid vitamins. III. The duration of the effects of the folic acid antagonists in man. *Cancer*, 13, 229 - 235 (1960).
- (44) Condit, P.T.. Studies on the folic acid vitamins. VI. The effect of Amethopterin on erythropoiesis in man. *Cancer*, 13, 245 - 249 (1960).
- (45) Condit, P.; R. Chanes; V. Joel. Renal toxicity of Methotrexate. *Cancer*, 23, 126 - 131 (1969).
- (46) Condit, P.T.; B.I. Schnider; A.H. Owens Jr.. Studies on the folic acid vitamins. VII. The effects of large effects of large doses of Amethopterin in patients with cancer. *Cancer Res.*, 22, 706 - 712 (1962).
- (47) Connaisch, S.; L. Juhlin. Site of action of methotrexate in psoriasis. *Arch. Derm.*, 100, 99 - 105 (1969).
- (48) Corley, C.C. Jr.; H.E. Lessner; W.E. Larsen. Azathioprine therapy of "autoimmune diseases". *American Journal of Medicine*, 41, 404 - 411 (1966).
- (49) Creasey, W.A.; M.E. Fink; R.E. Handschumacher; P. Calabresi. Clinical and pharmacological studies with 2',3',5'-triacetyl-6-Azaauridine. *Cancer Res.*, 23, 444 - 453 (1963).
- (50) Eberle, P.. Myleran und Keimschädigung beim Mann. *Dtsch. med. Wschr.*, 94, 347 (1969).
- (51) Eberle, P.; W. Hunstein; E. Pering. Chromosomes in patients treated with Imuran. *Hum. Gen.*, 6, 69 - 73 (1968).
- (52) Edmunson, W.F.; W.B. Guy. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *Arch. Derm.*, 78, 200 - 203 (1958).
- (53) Elion, G.B. zit. von Weitgasser (243).
- (54) Elion, G.B.; S. Callahan; S. Bieber; G.H. Hitchings; R.W. Rundles. A summary of investigations with 6((1-methyl-4-nitro-5 imidazolyl)-thio) purine (B.W. 57-322). *Cancer Chemother. Rep.*, 14, 93 (1961).

- (55) Ellison, R.R.; J.H. Burchenal. Metabolism of folic acid and citrovorum factor in leukemia cells. In: J.W. Rebuck, F.H. Bethell; R.V. Monto (eds). The leukemias: Etiology, Pathophysiology and treatment. New York, Academic Press, 467 - 477 (1957).
- (56) Epstein, E.H.; J.D. Croft. Cirrhosis following Methotrexate administration for psoriasis. Arch. Derm., 100, 531 - 534 (1969).
- (57) Epstein, W.L.; H.I. Maibach. Immunologic competence of patients with psoriasis receiving cytotoxic drug therapy. Arch. Derm., 91, 599 - 606 (1965).
- (58) Escande, J.P.. Immunodépresseurs en dermatologie Psoriasis et maladies bulleuses. Presse med., 79, 49 - 50 (1971).
- (59) Dahl, M.G.C.; M.M. Gregory; P.S. Scheuer. Liver damage due to Methotrexate in patients with psoriasis. Brit. med. J., I, 625 - 630 (1971).
- (60) Dahl, M.G.C.; M.M. Gregory; P.S. Scheuer. Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis. Comparison of different dose regimens. Brit. Med. J., I, 654 - 656 (1972).
- (61) Davidson, J.D.; V.T. Olivero. The physiologic disposition of Dichlor-Methotrexate-Cl³⁶ in man. Clin. Pharmacol. Ther., 6, 321 - 327 (1961).
- (62) Dawber-Rodney, P.R.. The effect of Methotrexate, Corticosteroids and Azathioprine on finger-nail growth in psoriasis. Brit. J. Derm., 83, 680 - 683 (1970).
- (63) DeKaminsky, A.R. et al.. Papillomatosis florida oral: Su tratamiento con Methotrexate. Giorn. Ital. Derm., 107, 821 - 836 (1966).
- (64) Delmonte, L.; T.H. Jukes. Folic acid antagonists in cancer chemotherapy. Pharmacol. Rev., 14, 91 - 135 (1962).
- (65) De Luca, M.; E. Ciampo; A. Rossi. Studio del liquido seminale in soggetti trattati con Methotrexat. Minerva Derm., 46, 247 - 249 (1971).
- (66) De Luca, M.; A. Rossi; V. Ventruto. Studi cromosomici in soggetti psoriasici trattati con Methotrexat. Minerva Derm., 45, 153 - 156 (1970).

- (67) Depaoli, M.. Über die toxische Reaktion und die Sensibilisierung gegen 2,4-Dinitrochlorbenzol bei Psoriasis-Kranken. *Hautarzt*, 4, 319 - 320 (1953).
- (68) Derksen, J.C.; G.C. Heringa; A. Weidinger. On Keratin and Cornifikation. *Acta neerlandica Morph.*, 1, 31 (1937).
- (69) Diskarer, L.. Treatment of psoriasis with Methotrexate *Derm. i. Vener. (Sofia)*, 9, 151 - 158 (1970).
- (70) Dresler, W.F.C.; R. Stein. Ueber den Hydroxyharnstoff. *Liebig Ann. Chem.*, 150, 242 - 252 (1869).
- (71) Dubin, H.V.; E.R. Harrel. Liver disease associated with Methotrexate treatment of psoriatic patients. *Arch. Derm.*, 102, 498 - 503 (1970).
- (72) Du Vivier, A.; D.D. Munro; J. Verbov. Treatment of psoriasis with Azathioprine. *Brit. Med. J.*, 1/5897, 49 - 51 (1974).
- (73) Ferguson, F.C. Jr.; J.B. Thiersch; F.S. Philips. The action of 4-amino-N¹⁰-methyl-P teroylglutamic acid in mice, rats and dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 98, 293 - 299 (1950).
- (74) Finzi, A.F.. Enzimi Folico Dipendenti dell'Epidermide e Farmaci antifolici; Dati Sperimentali e Terapeutici nella Psoriasi. *Rass. Derm. Sif.*, 20, 1 - 5 (1967).
- (75) Fischer, G.A.. Increased levels of folic acid reductase as a mechanism of resistance to Amethopterin in leukemic cells. *Biochem. Pharmacol.*, 7, 75 - 77 (1961).
- (76) Fischer, G.A.. Defective transport of Amethopterin (Methotrexate) as a mechanism of resistance to the antimetabolites in L5178Y Leukemic cells. *Biochem. Pharmacol.*, 11, 1233 - 1234 (1962).
- (77) Fishbein, W.N.; P.P. Carbone. Hydroxyurea, mechanism of action, *Science*, 142, 1069 - 1070 (1963).
- (78) Fountain, J.R.; D.J. Hutchison; G.B. Waring; J.H. Burchenal. Persistence of Amethopterin in normal mouse tissues. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 83, 369 - 373 (1953).
- (79) Fountain, J.R.; G.B. Waring; D.J. Hutchison; J.H. Burchenal. Distribution of Amethopterin in normal mouse tissues following intravenous injection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 81, 193 - 196 (1952).
- (80) Frank, L.; H. Lichtman; L. Biro; P. Petrou. Experiences with Methotrexate in psoriasis. *Dermatologica*, 137, 87 - 96 (1968).

- (81) Freeman, M.V.. The fluorometric measurement of the absorption, distribution and excretion of single doses of 4-Amino-10-methyl pteroylglutamic acid (Amethopterin) in man. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 122, 154 - 162 (1958).
- (82) Freeman-Narrod, M.. The pharmacology of Methotrexate. In: R. Porter; E. Wiltshaw (eds). *Methotrexate in the treatment of cancer*. Bristol: John Wright & Sons Ltd, 17 - 21 (1962).
- (83) Frenkel, E.P.; C. Arthur. Induced ribotide reductive conversion defect by hydroxyurea and its relationship to megaloblastosis. *Cancer Res.*, 27, 1016 - 1019 (1967).
- (84) Frenkel, E.P.; W.N. Skinner; J.D. Smiley. Studies on a metabolic defect induced by hydroxyurea (NSC-32065). *Cancer Chemother. Rept.*, 40, 19 - 22 (1964).
- (85) Friedman, R.M.; C.E. Buckler. Mechanism of Methotrexate action on tuberculin hypersensitivity in Guinea-pigs. *Fedn. Proc.*, 22, 501 (1963).
- (86) Friedman, M.; J.F. Daly. *Amer. J. Roentgenol.*, 99, 289 - 301 (1967).
- (87) Friedman, M.; J.F. Daly; A. DiRenzo. Combined irradiation and chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A scientific exhibit presented at the annual meeting of the Radiological Society of North-America, Inc., Nov. 25 - 30 (1962).
- (88) Fry, L.. The treatment of psoriasis with Methotrexate. *Brit. J. Derm.*, 78, 282 - 288 (1966).
- (89) Fry, L.; R.M.H. Mc Minn. Action of Methotrexate on skin and intestinal epithelium in psoriasis. *Arch. Derm.*, 93, 726 - 730 (1966).
- (90) Fry, L.; R.M.H. Mc Minn. Topical Methotrexate in psoriasis. *Arch. Derm.*, 96, 483 - 488 (1967).
- (91) Fry, L.; R.M.H. Mc Minn. The action of chemotherapeutic agents on psoriasis epidermis. *Br. J. Derm.*, 80, 373 - 383 (1968).
- (92) Futterman, S.. Enzymatic reduction of folic acid and Dihydrofolic acid to Tetrahydrofolic acid. *J. Biol. Chem.*, 228, 1031 - 1038 (1957).

- (93) Gale, G.R.. Effect of Hydroxyurea on the incorporation of thymidine into Ehrlich ascites tumor cells. *Biochem. Pharmacol.*, 13, 1377 - 1382 (1964).
- (94) Gale, G.R.; S.M. Kendall; H.H. Mc Lain; S. Du Bois. Effect of Hydroxyurea on *Pseudomonas aeruginosa*. *Cancer Res.*, 24, 1012 - 1019 (1964).
- (95) Goldin, A.; J.M. Vendith; I. Kline et al.. Eradication of leukemia cells (L-1210) by Methotrexate and Methotrexate plus Citrovorum faktor. *Nature*, 212, 1548 (1966).
- (96) Goldthwait, D.A.; A. Bendich. Effects of a folic acid antagonist on nucleic acid metabolism. *J. Biol. Chem.*, 196, 841 - 852 (1952).
- (97) Gordon, M.; W.C. Johnson; C.F. Burgoon Jr.. Histopathology and histochemistry of psoriasis. II. Dynamics of lesions during treatment. *Arch. Patho.*, 84, 443 - 450 (1967).
- (98) Günther, E.. Andrologische Untersuchungen bei der Antimetabolitentherapie der Psoriasis. *Derm. Mschr.*, 156, 498 - 502 (1970).
- (99) Hakala, M.T.. Induction of folic acid reductase and drug penetration in Amethopterin resistance of cultured mammalian cells. *Fed. Proc.*, 21, 236 (1962).
- (100) Hakala, M.T.; S.F. Zakrzewski; C.A. Nichol. Relation of folic acid reductase to Amethopterin resistance in cultured mammalian cells. *J. Biol. Chem.*, 236, 952 - 958 (1961).
- (101) Halprin, K.M.; K. Fukin; A. Ohkawara. Blood levels of Methotrexate and the treatment of psoriasis. *Arch. Derm.*, 103, 243 - 249 (1971).
- (102) Halprin, K.M.; A. Ohkawara. Carbohydrate metabolism in psoriasis: An enzymatic study. *J. Invest. Derm.*, 46, 51 - 68 (1966).
- (103) Halprin, K.M.; A. Ohkawara. Methotrexate, effects on the enzyme of carbohydrate metabolism in psoriasis. *Arch. Derm.*, 96, 565 - 571 (1967).
- (104) Hampel, K.E. et al.. The action of cytostatic agents on the chromosomes of human leucocytes in vitro (preliminary communication). *Blood*, 27, 816 - 823 (1966).
- (105) Handschumacher, R.E.. Orotidylic acid decarboxylase: Inhibition studies with Azauridine-5'-phosphate. *J. Biol. Chem.*, 235, 2917 - 2919 (1960).

- (106) Handschumacher, R.E.; P. Calabresi; A.D. Welch; V. Bono; H. Fallon; E. Frei. Summary of current information on 6-Azaauridine. *Cancer Chemother. Rept.*, 21, 1 - 18 (1962).
- (107) Handschumacher, R.E.; W.A. Creasey; M.E. Fink; P. Calabresi; A.D. Welch. Pharmacological and clinical studies with Triacetyl-6-Azaauridine. *Cancer Chemother. Rept.*, 16, 267 - 269 (1962).
- (108) Handschumacher, R.E.; C.A. Pasternak. Inhibition of Orotidyl-ic acid decarboxylase, a primary site of carcinostasis by 6-Azaauracil. *Biochem. Biophys. Acta*, 30, 451 (1958).
- (109) Harris, C.C.. Malignancy during Methotrexate and Steroid therapy for psoriasis. *Arch. Derm.*, 103, 501 - 504 (1971).
- (110) Hellman, S.; A.T. Iannotti; J.R. Bertino. Serum folate activity in patients with tumors of the head and neck treated with Methotrexate. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 4, 27 (1963).
- (111) Herbert, V.; A.R. Larrabee; J.M. Buchanan. Studies on the identifikation of a folate compound of human serum. *J. Clin. Invest.*, 41, 1134 - 1138 (1962).
- (112) Hersh, E.M.; V.G. Wong; E.S. Henderson et al.. Hepatotoxic effects of Methotrexate. *Cancer*, 19, 600 - 606 (1966).
- (113) Hertz, R.; J. Lewis Jr.; M.B. Lipsett. Five years' experience with the chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 82, 631 - 664 (1961).
- (114) Hertz, R.; G.T. Ross; M.D. Lipsett. Primary chemotherapy of nonmetastatic trophoblastic disease in women. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 86, 808 - 814 (1963).
- (115) Herzberg, J.J.. Cytostatica und Immunsuppressiva in der Dermatologie. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 12, 437 - 440 (1974).
- (116) Hewitt, J.; J.P. Escande; M. Leibowitch; P. Franceschini. Essai de traitement du psoriasis par l'Azathioprine. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 77, 392 - 396 (1970).
- (117) Holland, J.F.. Symposium on the experimental pharmacology and clinical use of antimetabolites, Part VIII. Folic acid antagonists. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 2, 374 - 409 (1961).
- (118) Hryniuk, W.M.; J.R. Bertino. Treatment of leukemia with large doses of Methotrexate and folinic acid: Clinical-biochemical correlates. *J. Clin. Invest.*, 48, 2140 - 2155 (1969).

- (119) Hryniuk, W.M.; G.A. Fischer; J.R. Bertino. S-phase cells of rapidly growing and resting populations; differences in response to Methotrexate. *Molec. Pharmacol.*, 5, 557 (1969).
- (120) Hunter, G.A.. Methotrexate for psoriasis, some impressions seven years later. *Aust. J. Derm.*, 10, 113 - 116 (1969).
- (121) Huseby, R.A.; V. Downing. The use of Methotrexate orally in treatment of squamous cancers of the head and neck. *Cancer Chemother. Rpt.*, 16, 511 - 514 (1962).
- (122) Hutter, R.V.P.; F.H. Schipkey; C.T.C. Tan et al.. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia. *Cancer*, 13, 288 - 307 (1960).
- (123) Immel, L.; C. Schirren. Azoospermie durch zytostatische Behandlung. *Z. Haut u. Geschl. Kr.*, 42, 643 (1967).
- (124) Jacqueti, G.; P. Gonzalez; J. Gallego; F. Corripio. Tratamiento del Psoriasis con Methotrexate. *Actas dermatof.*, 49, 603 - 618 (1968).
- (125) Jensen, M.K.. Chromosome studies in patients treated with Azathioprine and Amethopterin. *Acta Med. Scand.*, 182, 445 - 455 (1967).
- (126) Johns, D.G.; J.W. Hollingworth; A.R. Cashmore; I.H. Plenderleith; J.R. Bertino. Methotrexate displacement in man. *J. Clin. Invest.*, 43, 621 - 639 (1964).
- (127) Johnson, W.; G. Corto; R. Jasmin. Effect of 4-amino-folic acid antagonists on biological acetylations. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 99, 677 - 680 (1958).
- (128) Keast, D.. Immunosurveillance and cancer. *Lancet*, 2, 710 - 712 (1970).
- (129) Kennedy, B.J.; J.W. Yarbro. Metabolic and therapeutic effects of Hydroxyurea in chronic myeloid leukemia. *Trans. Assoc. Amer. Physicians*, 78, 391 - 399 (1965).
- (130) Kennedy, B.J.; J.W. Yarbro. Metabolic and therapeutic effects of Hydroxyurea in chronic myeloid leukemia. *J.A.M.A.*, 195, 1038 - 1043 (1966).
- (131) Laevell, U.W.; J.W. Yarbro. Hydroxyurea, a new treatment for psoriasis. *Arch. Derm.*, 102, 144 - 150 (1970).
- (132) Leider, M.; J. Wright. Mycosis fungoides. *Arch. Derm.*, 84, 163 (1961).

- (133) Leonhardi, G. et al.. Methotrexatbehandlung von Dermatosen. Arch. klin. exp. Derm., 227, 363 (1966).
- (134) Lever, W.F.. Behandlung der Psoriasis mit Methotrexat. Derm. Mschr., 156, 493 - 497 (1970).
- (135) Lipskaya, M.I.. Use of Methotrexate for treatment of patients with psoriasis in outpatient wards. Vestn. Derm. Vener. (Mosk.), 46, Nr. 9, 65 - 68 (1972).
- (136) "Litalir". Herausgegeben von Heyden, München (1974).
- (137) Locher, H.; J. Fränz. Chromosomenveränderungen bei Methotrexatbehandlungen. Med. Welt, 34, 1965 - 1966 (1967).
- (138) Luers, W.; M. Gerlich; zit. bei E. Heinke und R. Doepfmer, in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, hrsg. von J. Jadasson, Erg werk VI/3, Göttingen-Berlin-Heidelberg (1960).
- (139) Luger, A.. Interne Psoriasis-Therapie. Arch. klin. exp. Derm., 227, 255 - 258 (1966).
- (140) Maley, G.F.; F. Maley. Inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in chick embryos by deoxyadenosine. J. Biol. Chem., 235, 2964 - 2967 (1960).
- (141) Mazzi, R.. Erfahrungen mit Methotrexat in der Behandlung der Psoriasis. Dermatologica, 139, 296 - 300 (1969).
- (142) Mc Donald, C.J.; J.R. Bertino. Parenteral Methotrexate in psoriasis: a report on the efficacy and toxicity of long term intermittent treatment. Arch. Derm., 100, 655 - 668 (1969).
- (143) Medical Tribune. Internationale Wochenzeitung. Ausgabe für Deutschland. Hydroxyharnstoff-Zytostatikum mit günstiger therapeutischer Breite. 9, 1 und 24 (1968).
- (144) Medical Tribune. Internationale Wochenzeitung. Ausgabe für Deutschland. Hydroxyharnstoff gegen resistente Psoriasis meist Idealmedikation. 8, 4 (1970).
- (145) Meneghini, C.L.; F. Rantuccio; E. Frugis. Sensibilisation eczémateuse expérimentale au DNCB chez l'homme. Dermatologica, 127, 298 - 308 (1963).
- (146) Mezzadra, G.; S.D. Randazzo; A. Mirone. Esperienze terapeutiche con azathioprine nelle psoriasi. Minerva dermat., 47, 72 - 76 (1972).

- (147) Milstein, H.G.; R.C. Cornell; R.B. Stoughton. Azaribine in the treatment of psoriasis. A low dose, double-blind evaluation. *Arch. Derm.*, 108, 43 - 47 (1973).
- (148) Milusky, A.; J.W. Graef; M.F. Gaynor. Methotrexate-induced congenital malformation. With a review of the literature. *J. Pediat.*, 72, 790 - 795 (1968).
- (149) Misra, D.K.; S.P. Humphreys; M. Friedkin; A. Goldin; E.J. Crawford. Increased Dihydrofolate reductase activity as a possible basis of drug resistance in Leukemia. *Nature*, 189, 39 - 42 (1961).
- (150) Mitchell, M.S.; M.E. Wade; R.C. DeConti; J.R. Bertino; P. Calabresi. Immunosuppressive effects of Cytosine Arabinoside and Methotrexate in man. *Ann. Intern. Med.*, 70, 535 (1969).
- (151) Mitchell, M.S.; N.W. Wauro; R.C. DeConti et al.. Effectiveness of high dose infusions of Methotrexate followed by Leucovorin in carcinoma of the head and neck. *Cancer Res.*, 28, 1088 - 1094 (1968).
- (152) Möller, H.. Reactivation of acute inflammation by Methotrexate. *J. Invest. Derm.*, 52, 437 - 441 (1968).
- (153) Mohler, W.C.. Cytotoxicity in hydroxyurea reversible by Pyrimidine deoxyribosides in a mammalian cell line grown in vitro. *Cancer Chemother. Rept.*, 34, 1 - 6 (1964).
- (154) Moore, E.C.; R.B. Hurlbert. Regulation of mammalian deoxyribonucleotide biosynthesis by nucleotides as activators and inhibitors. *J. Biol. Chem.*, 241, 4802 - 4809 (1966).
- (155) Morapas, J.M.. Methotrexat y Psoriasis: 1963 - 1969. *Actas Dermo-sif.*, 56, 177 - 186 (1970).
- (156) Morris, N.R.; G.H. Glaser. Effects of a pyrimidine analog, 6-Azaauracil, on rat electroencephalogram and maze running ability. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 11, 146 (1959).
- (157) Muller-Sutter, T.; M. Schwarz; K. Schwarz. Untersuchung der Serumproteine bei Psoriasis unter Methotrexat-Therapie. *Dermatologica*, 137, 202 - 207 (1968).
- (158) Muller, S.A.; G.M. Farrow; D.L. Martalock. Cirrhosis caused by Methotrexate in the treatment of psoriasis. *Arch. Derm.*, 100, 523 - 530 (1969).

- (159) Munro, D.D.. Azathioprine in psoriasis. *Proc. roy. Soc. Med.*, 66, 747 - 748 (1973).
- (160) Murphy, M.L.; S. Chaube. Preliminary survey of Hydroxyurea as a teratogen. *Cancer Chemother. Rep.*, 40, 1 - 7 (1964).
- (161) Nichol, C.A.; A.D. Welch. On the mechanism of action of Aminopterin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74, 403 - 411 (1950).
- (162) Nurse, D.S.. Effects of antimetabolites on epidermal structures. *Arch. Derm.*, 87, 258 - 265 (1963).
- (163) Nyfors, A.; H. Brodthagen. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica*, 140, 345 - 355 (1970).
- (164) O'Brien, J.S.. The role of the folate coenzymes in cellular division: a review. *Cancer Res.*, 22, 267 - 281 (1962).
- (165) O'Rourke, R.A.; G.E. Eckert. Methotrexate-induced hepatic injury in an adult. *Arch. Intern. Med.*, 113, 191 - 194 (1964).
- (166) Osborn, M.; M. Freeman; F.M. Huennekens. Inhibition of Dihydrofolic reductase by Aminopterin and Amithopterin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 97, 429 - 431 (1958).
- (167) Osborn, M.J.; F.M. Huennekens. Enzymatic reduction of Dihydrofolic acid. *J. Biol. Chem.*, 233, 967 - 974 (1958).
- (168) Pasternak, C.A.; R.E. Handschumacher. The biochemical activity of 6-Azaauridine: Interference with pyrimidine metabolism in transplantable mouse tumors. *J. Biol. Chem.*, 234, 2992 - 2997 (1959).
- (169) Peters, J.M.; D.M. Greenberg. Dihydrofolic acid reductase. *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 6679 - 6682 (1958).
- (170) Peters, J.M.; D.M. Greenberg. Studies on folic acid reduction. *Biochim. Biophys. Acta*, 32, 273 - 274 (1959).
- (171) Petrou, P.; H.C. Lichtman; L. Frank; L. Biro. Radioactive iron studies in patients treated with Methotrexate for psoriasis. *Dermatologica*, 137, 46 - 60 (1968).
- (172) Pollak, R.D.; H.S. Rosenkranz. Metabolic effects of Hydroxyurea on BHK-21 cells transformed with Polyoma virus. *Cancer Res.*, 27, 1214 - 1224 (1967).
- (173) Praxis-Kurier, 25, Hydroxyharnstoff wirkt mutagen. Nur ausnahmsweise als internes Antipsoriatikum einzusetzen. (1971).

- (174) Prichard, R.W.; D.M. Hayes. The effects of aminopterin on Guinea-pig Tuberculosis. *Am. J. Path.*, 38, 325 (1961).
- (175) Randazzo, S.D.; A. Mirone; A. Giardina; B. Guerneri. Su particolari modalita d'impiego degli antifolici nella psoriasi. *Minerva Derm.*, 47, 151 - 155 (1972).
- (176) Rees, B.R.. Orale Methotrexat-Behandlung der Psoriasis. *Fortschr. der Med.*, 18, 732 - 733 (1965).
- (177) Rees, R.B.; J.H. Bennet. Methotrexate vs Aminopterin for psoriasis. *Arch. Derm.*, 83, 970 - 972 (1961).
- (178) Rees, R.B.; J.H. Bennet. Methotrexate for psoriasis. *Arch. Derm.*, 95, 2 - 11 (1967).
- (179) Rees, R.B.; J.H. Bennet; E.M. Hamlin; H.I. Maibach. Aminopterin for psoriasis. A decade's observation. *Arch. Derm.*, 90, 544 - 552 (1964).
- (180) Rees, R.B.; J.D. Jacobitz. Methotrexat und Psoriasis. *Fortschr. der Med.*, 15, 663 - 665 (1968).
- (181) Robeson, J.A.; J. Spemy; B.I. Hirschowitz. Cirrhosis following prolonged treatment of psoriasis with methotrexate orally. *Sth. Med. J.*, 65, 453 - 456 (1972).
- (182) Roe, D.A.. Further studies of fibrous keratin from human epidermis. *J. Invest. Derm.*, 27, 319 (1956).
- (183) Roenigk Jr., H.H.; W.F. Bergfeld; R.J. Jacques; F.J. Owens; W.A. Hawk. Hepatotoxicity of Methotrexate in the treatment of psoriasis. *Arch. Derm.*, 103, 250 - 261 (1971).
- (184) Roenigk Jr., H.H.; W.F. Bergfeld; G.H. Curtis. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses. *Arch. Derm.*, 99, 86 - 93 (1969).
- (185) Rollier, R.. A propos de 72 cas de psoriasis traités par le methotrexate. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 76, 671 - 675 (1969).
- (186) Rosenberg, E.W.; J.W. Yusk. Molluscum contagiosum: Eruption following treatment with prednisone and methotrexate. *Arch. Derm.*, 101, 439 - 441 (1970).
- (187) Rosenkranz, H.S.; J.A. Levy. Hydroxyurea, a specific inhibitor of DNA-Syntheses. *Biochim. Biophys. Acta*, 96, 181 - 183 (1965).
- (188) Rosenthal, F.; L. Wislicki; L. Kolleck. Über die Beziehungen von schwersten Blutgiften zu Abbauprodukten des Eiweißes. *Klin. Wschr.*, 1, 972 - 977 (1928).

- (189) Rosten, M.. Hydroxyurea, a new antimetabolite in the treatment of psoriasis. *Br. J. Derm.*, 85, 177 - 181 (1971).
- (190) Rothberg, S.; R.G. Crounse; J.L. Lee. Glycine-C¹⁴ incorporation into the proteins of normal stratum corneum and the abnormal stratum corneum of psoriasis. *J. Invest. Derm.*, 37, 497 - 504 (1961).
- (191) Rubin, E.; C.S. Lieber. Alcohol-induced hepatic injury in non-alcoholic volunteers. *New Eng. J. Med.*, 278, 869 - 879 (1968).
- (192) Rudall, K.M.. The proteins of the mammalian epidermis. *Advances Protein Chem.*, 7, 253 (1952).
- (193) Ruffin-Craig, S.; E.W. Rosenberg. Methotrexate induced carcinoma? *Arch. Derm.*, 103, 505 - 506 (1971).
- (194) Rusch, H.P.. Carcinogenesis: a facet of living processes. *Cancer Res.*, 14, 407 (1954).
- (195) Ryan, T.J.; M.M. Boddington; A.I. Spriggs. Chromosomal abnormalities produced by folic acid antagonists. *Brit. J. Derm.*, 77, 541 - 555 (1965).
- (196) Ryan, T.J.; H.R. Vickers; S.N. Salem; S.T. Callender; J. Badenoch. The treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *Brit. J. Derm.*, 76, 555 - 564 (1964).
- (197) Sachsse, W.; R. Denk. Chromosomenuntersuchungen aus Lymphozyten und Knochenmark von Psoriasis-Kranken nach Langzeitbehandlung mit Methotrexat. *Arch. klin. exp. Derm.*, 239, 275 - 281 (1970).
- (198) Samitz, M.H.; J.J. Leyden; J. Weiner; zit. von Stein (214).
- (199) Samuels, M.L.; C.D. Howe. Renal abnormalities induced by Hydroxyurea. *Cancer Chemother. Rep.*, 40, 9 - 13 (1964).
- (200) Sanders, M.A.; B.P. Wiesner; J. Yudkin. Control of fertility by 6-Azaauridine. *Nature*, 189, 1015 - 1016 (1961).
- (201) Sartorelli, A.C.; G.A. LePage. Effects of Amethopterin on the purine biosynthesis of susceptible and resistant TA3 Ascites cells. *Cancer Res.*, 18, 1336 - 1339 (1958).
- (202) Schewach-Millet, M.; L. Ziprkowski. Methotrexate in psoriasis. *Brit. J. Derm.*, 80, 534 - 539 (1968).
- (203) Schoenbach, E.B.; J. Colsky; E.M. Greenspan. Observation of effects of folic acid antagonists, Aminopterin and Amethopterin in patients with advanced neoplasms. *Cancer*, 5, 1201 - 1205 (1952).

- (204) Schöning, F.W.. Teratospermie nach Verabreichung von Methotrexat. Z. Haut u. Geschl.-Kr., 42, 271 (1967).
- (205) Schrecker, A.W.; J.A.R. Mead; M.R. Lynch; A. Goldin. Comparative effect of Amethopterin and its 3', 5'-dichloro-derivative in purine biosyntheses in leukemic mice. Cancer Res., 20, 876 - 886 (1960).
- (206) Schwarz, K.. Zum Problem der modernen Psoriasis-Therapie. Praxis, 56, 217 - 225 (1967).
- (207) Sharp, H.; J. White; W. Krivit. Methotrexat-induced liver injury, abstract. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 8, 60 (1967).
- (208) Skipper, H.E.. Biochemical, biological, pharmacologic, toxicologic, kinetic and clinical relationships. Cancer, 21, 600 - 610 (1968).
- (209) Skipper, H.E.; L.L. Bennett Jr., L.W. Law. Effects of Amethopterin on formate incorporation into the nucleic acids of susceptible and resistant leukemic cells. Cancer Res., 12, 677 - 679 (1952).
- (210) Smith, H.C.; R.K. Boutwell; V.R. Potter. Effects of Hydroxyurea on DNA and RNA synthesis in normal skin, liver and thymus. Cancer Res., 28, 2217 - 2227 (1968).
- (211) Smith, J.D.; J.M. Knose. Psoriasis, Methotrexate and tuberculosis. Brit. J. Derm., 84, 590 - 591 (1971).
- (212) Sönnichsen, N.; K. Kluge. Zur Behandlung der Psoriasis arthropatica mit Antimetaboliten und Glucocorticoiden. Derm. Mschr., 157, 334 - 337 (1971).
- (213) Spiro, J.M.; D.J. Demis. Treatment of psoriasis with minute divided oral doses of methotrexate. Arch. Derm., 99, 459 - 464 (1968).
- (214) Stein, K.M.; W.B. Schelley; R.A. Weinberg. Hydroxyurea in the treatment of pustular psoriasis. Br. J. Derm., 85, 81 - 85 (1971).
- (215) Stock, C.C.; D.A. Clarke; F.S. Philips; R.K. Barclay; S.A. Myron. Sarcoma 180 screening data. Cancer Res., 20, 193 - 382 (1960).
- (216) Stock, J.A.. "Antimetabolites"; in Schnitzer, R.J.; F. Hawking (eds): Experimental chemotherapy: Vol.4. Chemotherapy of neoplastic diseases: Part 1, New York: Academic Press, Inc., 79 - 237 (1966).

- (217) Stokstad, E.L.R.; in: W.H. Sebrell Jr.; R.S. Harris (eds). The vitamins, 3, 87 - 199. New York: Academic Press, Inc., (1954).
- (218) Stolp, A.; N. Stoof; A. Ynapp. Zur Methotrexat-Therapie der Psoriasis. Derm. Mschr., 157, 925 - 931 (1971).
- (219) Totter, J.R.; A.N. Best. The metabolism of Formate-C¹⁴ by rabbit bone marrow in vitro. Arch. Biochim. Biophys., 54, 318 - 328 (1955).
- (220) Trier, J.S.. Morphologic alterations induced by Methotrexate in the mucosa of human proximal intestine. Gastroenterol., 42, 295 - 305 (1962).
- (221) Turk, J.L.. Methotrexate in immunology. Present and future. In second symposium on Methotrexate in the treatment of cancer. Bristol: Wright, 71 (1966).
- (222) Turner, R.W.; P. Calabresi. The effect of Triacetyl Azauridine on psoriasis. J. Invest. Derm., 43, 551 - 557 (1964).
- (223) Van Scott, E.J.; R. Auerbach; G.D. Weinstein. Parenteral Methotrexate in psoriasis. Arch. Derm., 89, 550 - 556 (1964).
- (224) Van Scott, E.J.; T.M. Ekel. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. Arch. Derm., 88, 373 (1963).
- (225) Van Scott, E.J.; T. Ekel; R. Auerbach. Determinants of rate and kinetics of cell division in scalp hair. J. Invest. Derm., 41, 269 - 273 (1963).
- (226) Van Scott, E.J.; P. Flesch. Sulhydryl Groups and Disulfide linkages in normal and pathological keratinization. Arch. Dermat. & Syph., 70, 141 (1954).
- (227) Van Scott, E.J.; R.P. Reinertson. Morphologic and physiologic effects of chemotherapeutic agents in psoriasis. J. Invest. Derm., 33, 357 - 369 (1959).
- (228) Van Scott, E.J.; R.P. Reinertson; R. Steinmuller. Growing hair roots of the human scalp and morphologic changes therein following Amethopterin therapy. J. Invest. Derm., 29, 197 - 204 (1957).
- (229) Vilanova, X.; J.M. de Morapas. Modificaciones histológicas que el methotrexate provoca en la psoriasis. Actas dermo-sif., 55, 745 - 751 (1964).
- (230) Vogel, W.H.; R. Snyder; M.P. Schulman. The inhibition of dehydrogenases by folic acid and several of its analogs. Biochem. Biophys. Res. Commun., 10, 97 - 101 (1963).

- (231) Vogler, W.R.; J.A. Bain; C.M. Huguley Jr.. In vivo effect of Hydroxyurea on orotic acid syntheses. *Cancer Res.*, 26, 1827 - 1831 (1966).
- (232) Vogler, W.R.; C.M. Huguley Jr.; W. Kerr. Toxicity and anti-tumor effect of divided doses of Methotrexate. *Arch. Intern. Med.*, 115, 285 (1965).
- (233) Vogler, W.R.; S. Olansky. A double-blind study of Azaribine in the treatment of psoriasis. *Ann. Int. Med.*, 73, 951 - 956 (1970).
- (234) Vojta, M.; J. Jirasek. 6-Azaauridine-induced changes of the trophoblast in early human pregnancy. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 7, 162 - 165 (1966).
- (235) Voorhees, J.J.. Is it safe to treat psoriasis with Methotrexate? *Arch. Derm.*, 101, 380 (1970).
- (236) Voorhees, J.J.; M.K. Janzen; E. Richard Harrell; S.G. Chakrabarti. Cytogenetic evaluation of Methotrexate-treated psoriatic patients. *Arch. Derm.*, 100, 269 - 274 (1969).
- (237) Wahba, A.J.; M. Friedkin. Direct spectrophotometric evidence for the oxydation of tetrahydrofolate during the enzymatic syntheses of thymidylate. *J. Biol. Chem.*, 236, PC11 (1961).
- (238) Weinstein, G.D.; J.W. Cox; D.W.R. Suringa; M.M. Millard; M. Kalser; P. Frost. Evaluation of possible chronic hepatotoxicity from Methotrexate for psoriasis. *Arch. Derm.*, 102, 613 - 618 (1970).
- (239) Weinstein, G.D.; P. Frost. Abnormal cell proliferation in psoriasis. *J. Invest. Derm.*, 40, 254 (1968).
- (240) Weinstein, G.D.; P. Frost. Methotrexate for psoriasis, a new therapeutic shedule. *Arch. Derm.*, 103, 33 - 38 (1971).
- (241) Weinstein, G.D.; G. Goldfaden; P. Frost. Methotrexate, mechanism of action on DNA-synthesis in psoriasis. *Arch. Derm.*, 104, 236 - 243 (1971).
- (242) Weinstein, G.D.; J. Velasco. Selective action of Methotrexate on psoriatic epidermal cells. *J. Invest. Derm.*, 59, 121 - 127 (1972).
- (243) Weitgasser, H.. Erfahrungsbericht über den Versuch einer ambulanten immunsuppressiven Therapie bei ausgedehnter Psoriasis. *Hautarzt*, 23, 316 - 318 (1972).

- (244) Welch, A.D.; R.E. Handschumacher; S.C. Finch; J.J. Jaffe; S.S. Cardoso; P.A. Calabresi. Synopsis of recent investigations of 6-Azauridine (NSC-32074). *Cancer Chemother. Rep.*, 9, 39 - 47 (1960).
- (245) Welch, A.D.; C.A. Nichol; R.M. Anker; J.W. Boehne. III. The effect of ascorbic acid on the urinary excretion of Citrovorum factor derived from folic acid. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 103, 403 - 411 (1951).
- (246) Wells, C.E.; C. Ajmone-Marsan; E. Frei; J.H. Touhy; B.I. Shnider. Electroencephalographic and neurological changes induced in man by the administration of 6-Azauracil. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 9, 325 - 332 (1957).
- (247) Werkheiser, W.C.. Specific binding of 4-amino folic acid analogues by folic acid reductase. *J. Biol. Chem.*, 236, 888 - 893 (1961).
- (248) Werkheiser, W.C.. The relation of folic acid reductase to Aminopterin toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 137, 167 - 172 (1961).
- (249) Werkheiser, W.C.. The biochemical, cellular and pharmacological action and effects of the folic acid antagonists. *Cancer Res.*, 23, 1277 - 1285 (1963).
- (250) Werkheiser, W.C.; J.R. Holland. Pharmacologic studies of Methotrexate and 3', 5'-dichloromethotrexate in man. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 3, 256 (1961).
- (251) West, W.O.; D. Ruff; J.W. Yarbrow; Response of polycythemia to treatment with a new agent: Hydroxyurea. *Proc. Central Soc. Clin. Res.*, 42, 115 (1969).
- (252) Williams, R.J.; R.B. Pelton. Individuality in nutrition effects of vitamin A deficient diet and other deficient diets on experimental animals. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 55, 126 (1966).
- (253) Willshaw, E.; W.C. Moloney. Studies on various factors influencing leukocyte alkaline phosphatase activity. *J. Lab. Clin. Med.*, 47, 691 - 699 (1956).
- (254) Wilmanns, W.; H. Martin. Wirkung und Verteilung von Methotrexat im menschlichen Organismus bei der Leukämie Behandlung. *Klin. Wschr.*, 46, 281 - 296 (1968).

- (255) Winzler, R.J.. Anticancer agents and nucleic acid metabolism of isolated human leucocytes. In: J.W. Rebusk, F.H. Bethell; R.W. Monto (eds). The Leukemias, Etiology, Pathophysiology and Treatment 567 - 581. Henry Ford Hospital International Symposium. New York: Academic Press, Inc., (1957).
- (256) Witten, V.H.. Mycosis fungoides. Arch. Derm., 83, 1052 (1961).
- (257) Wright, J.C.; S.L. Gumport; F.M. Colomb. Remissions produced with the use of Methotrexate in patients with Mycosis fungoides. Cancer Chemother. Rep., 9, 11 (1960).
- (258) Wright, E.T.; M. Wolborsky; E.E. Hamer. Human lowdosage parenteral Methotrexate. Arch. Derm., 93, 731 - 736 (1966).
- (259) Yarbro, J.W.. The effect of deoxyribonucleoside and ribonucleoside addition on the inhibitory effect of Hydroxyurea on DNA synthesis. Biochem. J., 104, 52 - 54 c (1967).
- (260) Yarbro, J.W.. Further studies on the mechanism of action of hydroxyurea. Cancer Res., 28, 1082 - 1087 (1968).
- (261) Yarbro, J.W.. Hydroxyurea in psoriasis. Lancet, 2, 846 - 847 (1969).
- (262) Yarbro, J.W.; B.J. Kennedy; C.P. Barnum. Hydroxyurea inhibition of DNA-syntheses in ascites tumor. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S., 53, 1033 - 1035 (1965).
- (263) Yarbro, J.W.; U.W. Laevell. Hydroxyurea: a new agent for the management of refractory psoriasis. J. Kentucky Med. Assoc., 67, 899 - 901 (1969).
- (264) Yarbro, J.W.; U.W. Laevell. Antimetabolite therapy of psoriasis. Int. J. Derm., 9, 163 - 169 (1970).
- (265) Young, C.W.; S. Hodas. Hydroxyurea: inhibitory effect on DNA metabolism. Science, 146, 1172 - 1174 (1964).
- (266) Young, C.W.; G. Schochetman; D.A. Karnofsky. Hydroxyurea induced inhibition of deoxyribonucleotide syntheses. Cancer Res., 27, 526 - 534 (1967).
- (267) Zackheim, H.S.; A.M. Karasek; A.J. Cox Jr.. Topical Hydroxyurea and psoriasis. J. Invest. Derm., 58, 24 - 27 (1972).
- (268) Zakrzewski, S.F.. Purification and properties of folic acid reductase from chicken liver. J. Biol. Chem., 235, 1776 - 1779 (1960).

- (269) Zakrzewski, S.F.; C.A. Nichol. On the enzymic reduction of folic acid by purified hydrogenase. *Biochim. Biophys. Acta*, 27, 425 - 426 (1958).
- (270) Zakrzewski, S.F.; C.A. Nichol. Evidence for a single enzyme reducing folate and dihydrofolate. *J. Biol. Chem.*, 235, 2984 - 2988 (1961).
- (271) Zukoski, C.F.; J.W. Callaway. The effect of B.W. 57-322, 6-methylmercaptapurine, urethane plus 6-Azauracil and prednisone on renal homograft survival. *Blood*, 20, 116 (1962).

Lebenslauf.

Am 25. 9. 1950 wurde ich als 2. Kind des Apothekers Dang Ngoc Ai und seiner Ehefrau Pham Thi Ngoc Khanh in Hanoi (Vietnam) geboren.

1954 zog meine Familie nach Saigon, wo ich von 1956 bis 1968 die Grundschule und das Gymnasium Jean Jacques Rousseau besuchte. Am 15. 5. 1968 bestand ich das Baccalauréat Français de l'enseignement secondaire (französisches Abitur).

Im Oktober 1968 kam ich nach Deutschland und beschäftigte mich mit dem Erlernen der deutschen Sprache. Anschließend begann ich im April 1969 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg mein Medizinstudium und studierte ab November 1972 an der Ludwig Maximilians-Universität in München, wo ich am 20. 6. 1975 das Staatsexamen für Medizin bestanden habe.

